

# **Der Einfluss genetischer Variationen im TACR 3 Gen auf kognitive Phänotypen**

**Saskia Rafaela Sarolta Ehrengut**

**Aus der**  
**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie**  
**der Ludwig-Maximilians-Universität München**  
**Direktor: Herr Professor Dr. P. Falkai**

**Der Einfluss genetischer Variationen im TACR 3 Gen**  
**auf kognitive Phänotypen**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Saskia Rafaela Sarolta Ehrengut

aus  
München  
2014

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. D. Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Elke Holinski - Feder

Dekan: Prof. Dr.med.Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 09.10.2014

*Für Pepe*

„Intelligenz ist das Vermögen, das den Geist befähigt, die Wirklichkeit  
zu verstehen“

Marcus Tullius Cicero

# Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung .....	1
2	Einleitung .....	3
2.1	Definition von Intelligenz .....	3
2.2	Intelligenzmodelle.....	4
2.2.1	Charles Spearman: Zwei - Faktoren - Theorie .....	4
2.2.2	Louis Leon Thurstone: Sieben - Faktoren - Theorie .....	5
2.2.3	Joy Paul Guilford: das Modell des menschlichen Intellekts.....	6
2.2.4	Raymond Cattell: fluide versus kristalline Intelligenz .....	6
2.2.5	Jäger: Berliner Intelligenzmodell .....	7
2.2.6	Robert Sternberg: Triarchisches Intelligenzmodell .....	7
2.2.7	Howard Gardner: Theorie der multiplen Intelligenzen .....	8
2.3	Quantifizierung von Intelligenz .....	9
2.4	Kognitive Fähigkeiten und Vererbung.....	11
2.4.1	Adoptions- und Zwillingsstudien .....	12
2.4.2	Molekulargenetische Aspekte.....	16
2.4.3	Kopplungsanalysen.....	17
2.4.4	Assoziationsstudien .....	19
2.4.5	Einfluss genetischer Polymorphismen auf kognitive Fähigkeiten .....	20
2.5	Neuropeptide .....	22
2.5.1	Tachykinine und ihre Rezeptoren.....	23
2.5.2	Signaltransduktionsweg.....	29
2.5.3	Das TACR3 Gen.....	30
2.6	Fragestellung.....	39
3	Material und Methoden .....	40
3.1	Studienmodell .....	40
3.1.1	Beschreibung der Stichprobe.....	40
3.1.2	Vorbedingungen der Studiendurchführung .....	40
3.1.3	Rekrutierung der Studienteilnehmer.....	40
3.2	Neuropsychologische Testverfahren.....	42
3.2.1	Körperliche Untersuchung.....	42
3.2.2	Mini-Mental-State-Test .....	42
3.2.3	Strukturiertes klinisches Interview I/II .....	43
3.2.4	Family History Assessment Module.....	43

3.2.5	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar.....	43
3.2.6	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 .....	44
3.3	Laborteil.....	50
3.3.1	DNA-Extraktion .....	50
3.3.2	Bestimmung der DNA Konzentration .....	51
3.3.3	Genotypisierung.....	52
3.4	Statistische Auswertung.....	56
3.5	Datengewinnung .....	56
4	Ergebnisse .....	58
4.1	Analyse des TACR3 Polymorphismus rs11935705 .....	58
4.1.1	Genotypenverteilung des SNP rs11935705 .....	59
4.1.2	Assoziation der Genotypenverteilung zum HAWIE-R .....	59
4.1.3	Allelverteilung des Polymorphismus rs11935705.....	63
4.1.4	Assoziation zur Allelverteilung des Polymorphismus rs11935705 zum HAWIE-R .....	64
4.1.5	G- Allelträger des SNP rs11935705 .....	68
4.1.6	A-Allelträger des SNP rs11935705 .....	73
4.2	Analyse des TACR3 Polymorphismus rs17033903 .....	76
4.2.1	Genotypenverteilung des SNP rs17033903.....	76
4.2.2	Assoziation der Genotypenverteilung zum HAWIE-R .....	76
4.2.3	Allelverteilung des Polymorphismus rs17033903.....	78
4.2.4	Assoziation der Allelverteilung des Polymorphismus rs17033903 zum HAWIE-.....	79
4.2.5	C- Allelträger des SNP rs17033903 .....	81
4.2.6	T- Allelträger des SNP rs17033903.....	84
5	Diskussion .....	87
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	87
5.2	Diskussion der Methodik .....	89
5.3	Diskussion der Ergebnisse .....	95
5.4	Ausblick .....	98
6	Literaturverzeichnis.....	101
7	Abbildungsverzeichnis .....	125
8	Tabellenverzeichnis.....	126
9	Abkürzungsverzeichnis .....	128
10	Danksagung.....	132

# 1 Zusammenfassung

Nach den heutigen wissenschaftlichen Erkenntnissen scheinen der Intelligenz sowohl umweltbedingte als auch genetische Einflüsse zu Grunde liegen (Deary et al., 2007). Es konnte bereits vielfach gezeigt werden, dass einzelne Polymorphismen innerhalb verschiedener Gene Auswirkungen auf Intelligenz und Kognition haben können.

Das TACR3 Gen, welches für den Neurokinin B Rezeptor codiert, wird bevorzugt im ZNS exprimiert (Pennafather, 2004). Er wird mit höchster Spezifität vor allem von Neurokinin B gebunden, das als Neurotransmitter im Zentralnervensystem von Bedeutung ist und Aufgaben in der Weiterleitung und Regulierung von Signalen erfüllt.

Im Rahmen der molekularbiologischen Assoziationsstudie sollte der Zusammenhang zweier Polymorphismen im TACR3 Gen mit kognitiven Fähigkeiten geprüft werden. Zu diesem Zweck wurde ein gesundes, neuropsychologisch unauffälliges Probandenkollektiv aus dem Raum München einem Intelligenztest unterzogen (HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) sowie eine Genotypisierung von 2 SNPs im TACR3 Gen durchgeführt.

Untersucht wurden die SNPs rs11935705 und rs17033903 im TACR3 Gen in Bezug auf signifikante Unterschiede in der Allel- und Genotypenverteilung bezogen auf die durchgeführten Intelligenztests.

In der Analyse des SNP rs11935705 zeigten sich signifikante Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs zum Verbal IQ mit besseren Leistungen für das A-Allel sowohl für die Genotypenfrequenz als auch für die Allelverteilung. Ferner konnten Träger des homozygoten Genotypen A/A im Vergleich zu den G- Allelträgern bessere Ergebnisse erzielen.

Auch in den Untertests Allgemeines Wissen sowie Allgemeines Verständnis zeigten sich jeweils signifikante Ergebnisse mit besseren Testresultaten der A-Allelträger in der Genotypenfrequenz sowie in der Allelverteilung. Im Vergleich mit den homozygoten Genotypen A/A zeigte sich hier eine Überlegenheit gegenüber den Genotypen G/G und A/G.

Dagegen ergaben sich signifikante Werte bezüglich des Zusammenhanges von Zahlen-Symbol-Test und dem homozygoten Genotyp G/G im Vergleich mit den Genotypen A/G bzw.

A/A. Zudem konnten Träger des homozygoten Genotypen G/G im Vergleich zu den A-Allelträgern bessere Ergebnisse erzielen.

Für den SNP rs17033903 zeigten sich signifikante Ergebnisse bezüglich des Untertests Allgemeines Verständnis mit besseren Leistungen für das C-Allel sowohl für die Genotypenfrequenz, als auch für die Allelverteilung. Auch Träger des homozygoten Genotypen C/C konnten im Vergleich zu den T-Allelträgern bessere Ergebnisse erzielen.

Im Vergleich aller T-Allelträger, C/T und T/T, mit dem homozygoten Genotyp C/C konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht anhand der Assoziationen der untersuchten SNPs im TACR3 Gen zu kognitiven Leistungen an einer gesunden Stichprobe, dass eine Beteiligung dieses Gens an der Ausprägung von Kognition möglich sein kann.

Auch wenn diese Arbeit nur Hinweis gebend ist und weiterführende bestätigende Studien notwendig sind, so kann das TACR3 Gen doch als Kandidatengen für zukünftige Arbeiten vor allem im pharmakologischen und kognitiven Bereich eine bedeutende Rolle spielen.



## 2 Einleitung

### 2.1 Definition von Intelligenz

Eine allgemeingültige Definition für den Begriff der Intelligenz (lat.: intelligentia - Einsicht, Verständnis) zu formulieren, stellt eine diffizile Aufgabe dar, da eine Vielzahl von Definitionen, die Beleg für die unterschiedlichen Vorstellungen und Erfassungen von diesem nur schwer zu vereinheitlichenden Konstrukt sind, in der Literatur vorliegen. „Sie ist kein Ding, sie ist ein Konstrukt – ein provisorischer Begriff für eine Klasse von Phänomenen, die noch nicht erklärt sind, sich aber deutlich von anderen Phänomenen abgrenzen und bei ihrer Tätigkeit beobachten lassen“ (Zimmer, 2012). Während ältere eindimensionale Definitionen versuchen Intelligenz auf einen Faktor zu reduzieren, weisen neuere Vorstellungen auf die Beachtung einer Vielfalt von Fähigkeiten hin, die jede für sich Einfluss nimmt.

Die Messung der Intelligenz dient zur Erfassung bestimmter Fähigkeiten und dem Vergleich mit anderen Personengruppen. „Was Intelligenz auch sein mag, immer trägt deren Ausmaß, das einem Individuum zugeschrieben wird, mit dazu bei, dessen Platz in der hierarchischen Struktur seiner Gruppe zu bedingen“ (Roth et al., 1972).

Binet und Simon (1905) prägten den Begriff der Intelligenz mitunter als erste in ihrer modernen Bedeutung. Sie verstanden unter Intelligenz „[...] die Art der Bewältigung einer aktuellen Situation, [...], gut urteilen, gut verstehen und gut denken.“ (Binet u. Simon, 1905). Für den deutschen Psychologen William Stern ist „Intelligenz das Vermögen, die Bedingungen des Lebens selber umzugestalten und produktive Leistungen zu bringen (Stern, 1950). Ähnlich definierte Wechsler (1964) diesen Begriff: „Intelligenz ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinander zu setzen“ (Wechsler, 1964). Nach Gottfredson ist „Intelligenz [...] eine sehr allgemeine geistige Fähigkeit, die unter anderem die Fähigkeiten zum schlussfolgerndem Denken, zum Planen, zum Problemlösen, zum abstrakten Denken, zum Verstehen komplexer Ideen, zum raschen Auffassen und zum Lernen aus Erfahrung einschließt“ (Gottfredson, 1997).

Ein anderer interessanter Gesichtspunkt ist der Begriff der emotionalen Intelligenz: die Fähigkeit Emotionen wahrzunehmen und auszudrücken, sie zu verstehen und zu beherrschen (Hop-

pe-Graff, 2008). Studien belegen nach Durchführung von Tests eine bessere berufliche Leistungsfähigkeit in Verbindung mit hohen Werten der emotionalen Intelligenz (Van Roy et al., 2004). Goleman postulierte, dass der emotionale Intelligenzquotient für ein erfolgreiches Leben über den Intelligenzquotienten zu stellen sei (Goleman, 1995). Diese Hypothese erfuhr von vielen Seiten heftige Kritik, so zum Beispiel von Schuler, der dieses Konstrukt als überflüssig, rückschrittlich und unnötig ansah (Schuler, 2002). In einer Ausgabe des Wall Street Journals ist Intelligenz ein sehr allgemeines geistiges Potential, das unter anderem die Fähigkeit zum vernünftigen Urteilen, Planen, Lösen von Problemen, abstraktem Denken, Begreifen von komplexen Ideen, schnellem Lernen und Lernen aus Erfahrungen umfasst. Es geht dabei nicht nur darum, aus Büchern zu lernen oder geschickt Prüfungen abzulegen, sondern vielmehr spiegelt es eine breite und tiefe Fähigkeit zum Verständnis unserer Umgebung wider: die Dinge zu durchblicken, sinnvoll zu machen und zu wissen, was zu tun ist (Deary et al., 2007).

## 2.2 Intelligenzmodelle

### 2.2.1 Charles Spearman: Zwei-Faktoren-Theorie

Das Intelligenzmodell von Charles Spearman stützt sich auf die Faktorenanalyse, ein statistisches Verfahren, mit dessen Hilfe es möglich ist, die zugrunde liegenden Faktoren des untersuchten Konstrukts zu erschließen. Demnach wird die Zwei-Faktoren-Theorie von zwei Säulen getragen: zum einen müsse Intelligenz als allgemeiner Faktor (g) verstanden werden, der jeder Intelligenzleistung zugrunde liegt, zum anderen als eine Summe spezifischer Faktoren (s), die nur für ganz bestimmte Bereiche wie z.B. räumliches Vorstellungsvermögen zuständig sind (Spearman, 1904). Dem Phänomen der generellen kognitiven Fähigkeit wurde der Faktor g zugeordnet, um sie von den vielen Assoziationen des Wortes Intelligenz abzugrenzen (Spearman, 1904). Spearman postulierte, dass der Faktor (g) aus den individuell unterschiedlichen geistigen Energiemengen abgeleitet werden könne (Sternberg, 1997). Faktor g ist ein zuverlässiges, valides und stabiles Verhaltensmerkmal und sagt wichtige soziale Resultate wie das Bildungsniveau weit besser als jedes andere Merkmal voraus (Butcher et al., 2008).

Gould (1996) kritisierte Spearmans Ansatz einen allgemeinen Intelligenzfaktor zu konstruieren:

„1904 berechnete Spearman eine solche Komponente und machte dann einen Fehler, der die Faktorenanalyse seitdem plagt. Er verdinglichte sie zu einer Entität und versuchte eine eindeutige kausale Interpretation zu geben. Er nannte sie *g* oder allgemeine Intelligenz und glaubte, dass er eine einheitliche Qualität gefunden habe, die jeder kognitiven, mentalen Aktivität zugrundeliege; eine Qualität, die als einzelne Zahl ausgedrückt und verwendet werden könne, um Menschen auf einer einheitlichen Skala nach intellektuellem Wert zu beurteilen“ (Gould, 1996).

Die Annahme eines allgemeinen Konstrukts als Maßstab zur Beurteilung individueller kognitiver Leistungen scheint heute veraltet, auch wenn es weiterhin grundlegend für das Verständnis der Komplexität von Intelligenz beiträgt.

Die bisherigen Ergebnisse genetischer Studien lassen vermuten, dass die allgemeinen Auswirkungen z.B. genetischer Faktoren auf *g* über die traditionellen kognitiven Fähigkeiten hinausgehen: genetische Korrelationen von mehr als 0,5 wurden auch bei Lernfähigkeit und Behinderung gefunden, sowie bei Lesen, Sprache und Mathematik (Plomin et al., 2005). Aus diesen Gründen, sowie für die weitreichende Auswirkung von *g* auf die Molekulargenetik (Butcher et al., 2006) und die kognitiven Neurowissenschaften (Kovas et al., 2006), ist *g* ein wichtiger Angriffspunkt im Versuch, Gene zu identifizieren, die verantwortlich für die allgemeinen Auswirkungen auf kognitive Fähigkeiten sind (Butcher et al., 2008).

### 2.2.2 Louis Leon Thurstone: Sieben - Faktoren - Theorie

Dem Zwei – Faktoren – Modell von Spearman steht die Sieben – Faktoren – Theorie von Thurstone gegenüber, der 1938 eine Form von umfassender Intelligenz postulierte, die sich aus sieben Primärfaktoren (*primary abilities*) zusammensetzte, die jeweils bestimmten Fähigkeiten entsprachen. Für Thurstone existierte kein generalisierter Faktor, sondern er sah Intelligenz als ein sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzendes Konstrukt (Thurstone, 1938). Die sieben *primary abilities* sind im Folgenden aufgeführt:

- **S** (*space*): Räumliches Vorstellungsvermögen
- **P** (*perceptual speed*): Auffassungsgeschwindigkeit
- **N** (*numerical ability*): Rechenfertigkeit
- **M** (*memory*): Merkfähigkeit
- **R** (*reasoning*): schlussfolgerndes Denken

- **W** (*word fluency*): Wortflüssigkeit
- **V** (*verbal relations*): Wortverständnis

### 2.2.3 Joy Paul Guilford: das Modell des menschlichen Intellekts

Einen faktoriellen Ansatz schaffte Guilford (Guilford, 1961) im Rahmen seiner Intelligenztheorie in Form eines Würfelmodells. Die prädiktive Validität von Guilfords Intelligenzmodell des menschlichen Intellekts konnte mehrfach nachgewiesen werden (Guilford, 1985) und umfasst drei entscheidende Dimensionen: Denkinhalte, Denkopoperation und Denkresultat. Jede Dimension setzt sich aus verschiedenen Unterpunkten zusammen, durch deren Kombination jeder Informationsverarbeitungsprozess identifiziert werden kann.

So beinhaltet der Bereich Denkinhalt visuelle, auditive, symbolische, semantische und behaviorale Komponenten. In der Dimension Denkopoperation finden sich Evaluation, konvergente und divergente Produktion, Gedächtnis und Kognition sowie im Bereich Denkoperation Einheiten, Klassen, Beziehungen, Systeme, Transformationen und Implikationen. Insgesamt entstehen 120 Würfelzellen, aus der Kombination von fünf Operationsklassen multipliziert mit vier Inhaltssklassen und den sechs Produktklassen, die den Denkresultaten entsprechen (Funke u. French, 2006).

### 2.2.4 Raymond Cattell: fluide versus kristalline Intelligenz

Dem faktoriellen Ansatz von Guilfords Würfelmodell steht die Intelligenztheorie nach Raymond Cattell aus dem Jahre 1963 gegenüber. Diese beruht auf dem Prinzip zweier voneinander unabhängiger Faktoren: Faktor Gf (G=Generalität dieses Faktors, f=*fluid*) und Faktor Gc (c=*crystallized*). Die kristalline Intelligenz Gc umfasst dabei das erworbene Wissen einer Person, das im Wesentlichen auf Lernerfahrungen beruht, während die fluide Intelligenz Gf für Problemlösung in neuen Gebieten, sowie für schlussfolgerndes Denken und die Erkennung komplexer Zusammenhänge steht (Cattell, 1963). Die fluide Intelligenz lässt sich anhand von Matrizenaufgaben sowie räumlichen Anordnungen einschätzen, bei denen ein logisches schlussfolgerndes Denken gefragt ist, während die kristalline Intelligenz anhand von Rechen-, Wortschatz- und Allgemeinwissentests überprüft werden kann. Im Prozess der gesamten Lebensentwicklung zeigen sich offensichtliche Unterschiede bezüglich des Verlaufs beider Intelligenzarten: die kristalline Intelligenz bleibt nach einem steilen Anstieg ab dem 25. Lebens-

jahr bis ins hohe Alter stabil oder steigt sogar noch an, während die fluide Intelligenz kontinuierlich absinkt (Kubinger u. Jäger, 2003).

### **2.2.5 Adolf Otto Jäger: Berliner Intelligenzmodell**

Jägers Intelligenzmodell aus dem Jahre 1982 weist eine hierarchische und bimodale Anordnung auf, in der differenziert wird zwischen der Komponente Faktor g, der allgemeinen Intelligenz, die an der Spitze der Hierarchie steht, und sieben Hauptkomponenten, die sich in die Leistungen operative und inhaltliche Fähigkeiten sortieren.

In die Ebene der operativen Fähigkeiten gliedern sich die Bearbeitungsgeschwindigkeit, der Einfallsreichtum, die Merkfähigkeit und die Verarbeitungskapazität, während in die Ebene inhaltliche Fähigkeiten figur-bildhaftes, verbales und numerisches Denken einfließen. Das Modell geht davon aus, dass alle eingebrachten Qualitäten in unterschiedlicher Gewichtung an der Intelligenzleistung beteiligt und dabei hierarchisch strukturiert sind, d.h. sich verschiedenen Ebenen zuordnen lassen (Jäger, 1984). Das Berliner Intelligenzmodell wurde vielfach repliziert und konnte auch in kulturübergreifenden Arbeiten in seiner Gültigkeit bestätigt werden (Kubinger u. Jäger, 2003).

### **2.2.6 Robert Sternberg: Triarchisches Intelligenzmodell**

Für Sternberg (1985) beruht Intelligenz auf der Anpassung an die Umwelt und der Erfahrung zu lernen. In seinem Intelligenzmodell betrachtete er drei verschiedene Aspekte der Intelligenz: Zum einen umfasst es das Verhältnis von Intelligenz zu den Kapazitäten des Individuums und den Komponenten die zur Informationsverarbeitung notwendig sind (Komponententheorie), zum anderen den Bezug von Intelligenz und Erfahrung (Zwei-Facetten-Theorie) und im dritten Aspekt das Verhältnis der Intelligenz zur Umwelt (Kontexttheorie) (Funke u. French, 2006).

Die Komponententheorie umfasst einzelne Punkte, die sich sowohl analytischer und kreativer, als auch praktischer Intelligenz zuordnen lassen:

- Metakomponente: ausführende Komponente bei der Bewältigung und Bewertung von Problemlösungen
- Performanzkomponente: Ausführung der Anweisung der Metakomponente und Lösungsstrategien

- Wissenserwerbskomponente: Steuerung von Wissenserwerb sowie Informationsvergleich

Diese Komponenten sind nach Sternberg entscheidend für die Informationsverarbeitung.

In der Zwei-Facetten-Theorie geht es um die Erfassung des Umgangs mit Routineaufgaben im Vergleich zur Fähigkeit, neue Aufgaben zu erledigen. Von Interesse ist hier das Ausmaß der Adaption des Individuums an bisher unbekannte Aufgaben.

Die Kontexttheorie kann als eine Art praktische Intelligenz beurteilt werden. Hier geht es darum, sich an veränderte Umstände anzupassen und die Umwelt nach seinen Bedürfnissen zu gestalten.

### **2.2.7 Howard Gardner: Theorie der multiplen Intelligenzen**

Nach Gardner (1983) gibt es nicht eine, sondern viele unabhängige Intelligenzen, wobei die Wertschätzung der einzelnen Fähigkeiten je nach Kultur und Nützlichkeit unterschiedlich gewertet wird.

„Ich verstehe eine Intelligenz als biopsychologisches Potential zur Verarbeitung von Informationen, das in einem kulturellen Umfeld aktiviert werden kann, um Probleme zu lösen oder geistige oder materielle Güter zu schaffen, die in einer Kultur hohe Wertschätzung genießen“ (Gardner, 2002). Insgesamt unterscheidet Gardner acht Intelligenztypen: den logisch-mathematischen, den linguistischen, den naturalistischen, den musikalischen, den räumlichen, den kinästhetischen, den interpersonalen sowie den intrapersonalen. Die beiden zuletzt genannten Fähigkeiten ermöglichen nach Gardner eine Beurteilung der emotionalen Intelligenz. Während sich die interpersonale Intelligenz auf die Fähigkeit bezieht, Stimmungen, Motive und Sehnsüchte anderer Menschen zu erkennen und entsprechend zu reagieren, ist die intrapersonale Intelligenz ein Maß für den Zugang zu den eigenen Gefühlen und das Wissen über die eigenen Stärken und Schwächen.

Eine wichtige Implikation in der Theorie Gardners besteht darin, dass Intelligenz kein einheitliches Konzept ist, wie zum Beispiel das allgemeine Verständnis von Masse. Dem schließt sich Horn an, der den Begriff Intelligenz weiterhin als nützlich betrachtet, aber als kein gutes wissenschaftliches Konzept ansieht (Horn, 1986).

## 2.3 Quantifizierung von Intelligenz

Die ersten Versuche Intelligenz mit Hilfe von psychometrischen Tests zu quantifizieren sind auf Sir Francis Galton (1811-1922), einen Cousin Darwins, zurückzuführen (Sternberg, 1997). Nach Galton zeichnete sich der intelligente Mensch durch ein bestimmtes Energiepotential und besondere Sensibilität für die ihn umgebenden Reize aus. Je mehr Reize erfasst werden, umso intelligenter der Mensch (Sternberg, 1997). Über eine Zeitspanne von sieben Jahren führte Galton in einem Londoner Museum diverse Tests durch, mit denen er versuchte, die Intelligenz zu messen. Exemplarisch sei ein Test genannt, der die Gewichtseinschätzung verschieden schwerer Schachteln beinhaltete.

Die Ideen Galtons inspirierten den Psychologen James McKean Cattell (1860-1944), der seine Versuche in den USA nachahmte. Cattells Messungen der Reaktionszeiten bildeten das Fundament der psychometrischen Intelligenztestung (Cattell, 1890). Im Jahre 1904 erteilte das Bildungsministerium dem Franzosen Alfred Binet (1857-1911) den Auftrag, ein Verfahren zur Intelligenzmessung zu entwickeln. Auf diese Weise sollte es möglich werden, im Schulsystem normale Kinder von geistig retardierten zu unterscheiden und sie entsprechend ihrer Leistungsfähigkeit zu fördern. Binet entwickelte Aufgaben, die nicht auswendig gelerntes Wissen abfragten sondern Urteilsfähigkeit und schlussfolgerndes Denken (Binet, 1911) und legte als Maß das Intelligenzalter fest. Binets Test legte die Verteilung der Intelligenz in der Bevölkerung nach der Gauß'schen Normalkurve fest und jedes individuelle Testergebnis konnte einem für die Gesamtheit ermittelten Durchschnittswert zugeordnet werden (Zimmer, 2012). Lewis Terman (1877-1956) entwickelte auf der Basis von Binets Arbeiten die *Stanford Revision of the Binet Tests* (Terman, 1916), wobei er neue Altersnormen festlegte und die Fragen an seine Testpersonen anpasste. Aus diesen Tests leitete der Psychologe William Stern (1871-1938) im Jahre 1911 den Intelligenzquotienten ab (Stern, 1911).

Intelligenz- und Lebensalter wurden nach Stern zur Bestimmung des Intelligenzquotienten in folgende Beziehung gesetzt:  $\text{Intelligenzquotient (IQ)} = (\text{Intelligenzalter} : \text{Lebensalter}) \times 100$ .

Hier handelt es sich um eine Verhältniszahl, die bei Kindern unter Berücksichtigung der sich noch entwickelten Intelligenz bis zum sechzehnten Lebensjahr das Verhältnis von Intelligenzalter und Lebensalter angibt sowie bei Erwachsenen das Verhältnis des individuellen Testergebnisses zum Bevölkerungsdurchschnitt (Zimmer, 2012).

Im Jahre 1958 erfolgte die Modernisierung der Intelligenzmessung durch Wechsler (1896-1981), der den Abweichungs-IQ populär machte. Der Vergleich der Leistungen einzelner Individuen erfolgte nicht mehr proportional zum Lebensalter, sondern nur zu Personen in der

gleichen Altersgruppe. Die Interpretation fand über die Abweichung vom Durchschnitt statt, die in Standardabweichungen ausgedrückt wurde. Dabei wurde von einer Normalverteilung des IQ-Wertes mit einem Mittelwert von 100 und eine Streuung von 15 ausgegangen:

$$IQ = [X - M(X)] / SD(X) \times 15 + 100$$

X: Punkte im Intelligenztest

M(X): durchschnittliche Punkteanzahl von Personen, die den Test bearbeiteten

SD(X): Standardabweichung der Punktezah von Personen, die den Test bearbeiteten

Im Jahre 1939 entwickelte Wechsler die *Wechsler Bellevue Intelligence Scale* (WBIS), die neben einer Reihe verbaler Untertests auch praktische Aufgaben beinhaltete und es möglich machte, neben dem Gesamt-IQ auch eine Angabe über den Handlungs- und Verbal-IQ zu machen (Zimbardo u. Gerrig, 2004). Der Entwicklung der *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC) 1949 folgte im Jahre 1955 die *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS), die 1981 eine Revision erfuhr und umbenannt wurde zum WAIS-R (in der deutschen Version: HAWIE –R) (Tewes, 1991). Im Jahre 1956 erschien die erste deutsche Fassung: der Hamburg-Wechsler- Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) von Hardesty und Lauber (Tewes, 1991). Der HAWIE findet momentan unter anderem Anwendung als WIE, entsprechend der deutschen Version des WAIS-III.

Kritik an seinem Konzept erfuhr Wechsler von vielen Seiten. So kritisierte Dahl die statistische Aufbereitung und die diagnostische Relevanz der Test-Skalen (Dahl, 1965). Dahls Kritik wurde nach einer Reihe statistischer Untersuchungen bestätigt, die belegten, dass die Skalen nach Wechsler keine validen differentialdiagnostischen Aussagen ermöglichen konnten (Dahl, 1968). Trotzdem bleibt der Intelligenztest nach Wechsler das in der Praxis am häufigsten durchgeführte Verfahren (Tewes, 1994).

Zusammenfassend hat sich in der Entwicklung der Intelligenztheorien ein Wandel von der Ablösung der eindimensionalen bereichsunspezifischen Betrachtung hin zu einer mehrdimensionalen Differenzierung kognitiver Kompetenzbereiche vollzogen. Konsekutiv ist die Standardmessung der Intelligenzquotienten als eindimensionale Grösse - bezogen auf die rein kognitive Intelligenz - wie sie heute weiterhin Verwendung findet einseitig und bedarf einer multidimensionalen Betrachtung.



## 2.4 Kognitive Fähigkeiten und Vererbung

Die kognitiven Fähigkeiten des Menschen werden auf der einen Seite beeinflusst durch genetische Veranlagung, andererseits beeinflusst durch Umweltfaktoren (Gray et al., 2004; Rushton et al., 2005). So besteht die menschliche Intelligenz durch soziale, ökologische und neuronale Faktoren. Daher sollte die Analyse der menschlichen Intelligenz immer auf einer mehrheitlichen Ebene stattfinden (Gray et al., 2004). Unbestreitbar ist, dass Kultur, Umwelt und ihr ethnischer Hintergrund Einfluss auf die menschliche Intelligenz ausüben.

Inwiefern Intelligenz genetisch bedingt ist, erfordert nicht nur eine Bestimmung des Intelligenzmaßes, sondern auch eine getrennte Untersuchung des Einflusses von Genen und der Umwelt. In Studien konnte gezeigt werden, dass ca. 50% der Varianz der allgemeinen kognitiven Fähigkeiten durch genetische Faktoren erklärt werden können (Plomin et al., 1999, Devlin et al., 1997).

Interaktionen von Genen und Umwelt imitieren genetische Effekte im statistischen Modell. Dies geschieht, wenn ein günstiges, z.B. intellektuell stimulierendes Familienumfeld mehr Einfluss auf Personen mit einer bestimmten genetischen Veranlagung hat als auf andere. Die Vermittlung genetischer Effekte über die Umwelt wurde zum Beispiel für den sozialökonomischen Status und die elterliche Bildung gezeigt. Zwillingsstudien zeigten hierzu signifikante Unterschiede, bei denen für Kinder mit hochgebildeten Eltern die Erblichkeit ihres IQs dreimal so hoch war wie bei Kindern mit niedrigerem elterlichem Bildungsniveau (0.74 vs. 0.24). (Posthuma et al., 2006; Rowe et al., 1999).

Unter dem Begriff der kulturellen Transmission wird eine Gen-Umwelt Korrelation verstanden, die eintritt, wenn Eltern ihren Kindern Einfluss durch die umgebende Umwelt übertragen. So übermitteln Eltern mit höheren Intelligenzwerten häufig ein Umfeld, das einen einfachen Zugang zu intellektuellem Wissen ermöglicht (z.B. die Verfügbarkeit von Büchern oder intellektuelle Diskussionen im Alltag) (Posthuma et al., 2006). Eine bekannte Form der aktiv induzierten Gen-Umwelt-Korrelation ist die Auswahl des Partners, die nicht nur Auswirkungen auf die Umweltfaktoren einer bestimmten Person hat, sondern auch auf Ähnlichkeiten der Person und seiner oder ihrer Nachkommen.

Wenn begabte Mütter ebensolche Väter als Partner auswählen (und umgekehrt), wird das die Ähnlichkeit zwischen den Eltern und den Nachkommen genauso fördern, wie die Ähnlichkeit

zwischen Geschwistern und dizygotischen Zwillingen. In Zwillingsstudien kann dies nicht-additive genetische Effekte (Gen-Gen-Interaktionen oder genetische Dominanz) verschleiern und zu einer Überschätzung des Einflusses additiver genetischer Faktoren führen (Posthuma et al., 2006).

In Übereinstimmung mit der Postulierung eines allgemeinen Intelligenzfaktors fand nicht nur eine substantielle Überlappung zwischen den verschiedenen kognitiven Fähigkeiten (wie zum Beispiel Lesen, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit), sondern auch zwischen den verschiedenen biologischen Stufen kognitiver Fähigkeiten, wie Gehirngröße oder Proteinausstattung statt. Diese Beobachtung führte zur Formulierung der „universelle Gene“- Hypothese, die besagt, dass ein Gen verschiedene kognitive Fähigkeiten beeinflussen kann (Plomin et al., 2005). Kognitive Einschränkungen seien demnach die Extreme der normal verteilten Dimensionen von kognitiven Fähigkeiten. Daher können genau die Gene, die mit normalen kognitiven Fähigkeiten assoziiert sind, wichtige Hinweise auf zu Grunde liegende Mechanismen von milden aber häufigen Beeinträchtigungen kognitiver Fähigkeiten geben, wie z.B. Leseschwäche, Legasthenie, dem Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom mit Hyperaktivität oder schweren kognitiven Defiziten wie bei Autismus und Schizophrenie (Posthuma et al., 2006).

### **2.4.1 Adoptions- und Zwillingsstudien**

Wichtiges Instrument zur Erblichkeitsschätzung von Intelligenz sind Zwillings- und Adoptionsstudien, mit deren Hilfe mannigfache Erkenntnisse gewonnen werden konnten.

Genetische Analysen, die aus eineiigen und zweieiigen Zwillingspaaren gewonnen wurden zeigten, dass der generelle Intelligenzfaktor hoch erblich ist.

Interessanterweise zeigt die Erblichkeit kognitiver Fähigkeiten über das Leben hinweg einen zunehmenden Verlauf. Ronald S. Wilson konnte Ende der 70er Jahre in einer Langzeitstudie mit 500 Zwillingspaaren zeigen, dass sich die Erblichkeit des IQ mit dem Alter insofern verändert, als dass sie vom Kleinkind- bis zum Erwachsenenalter steigt und sich die Umweltvarianz hingegen verringerte (Neisser et al., 1996).

Haworth und seine Mitarbeiter konnten in einer umfangreichen Studie darstellen, dass die Erblichkeit kognitiver Fähigkeiten im Gegensatz zum genetischen Einfluss im Verlauf der Kindheit bis zum Jugendalter linear ansteigt (Haworth et al., 2009). In einer Stichprobe von

11 000 Zwillingspaaren aus vier verschiedenen Ländern zeigte sich ein linearer Anstieg von 41 % in der Kindheit (9 Jahre) zu 55% im Jugendalter (12 Jahre) und 66% im jungen Erwachsenenalter (17 Jahre). Als Ursache vermuten die Forscher eine „Genotyp – Umwelt – Korrelation“: während des Heranreifens vom Kind zum Erwachsenen entscheidet dieses zunehmend, ändert und gestaltet sein eigenes Erleben zum Teil seinen genetischen Veranlagungen folgend. Der Einfluss der familiären Umwelt sinkt hingegen bis zur Pubertät auf nahezu null (Mc Gue et al., 1993).

Ziel einer italienischen Zwillingsstudie war die Schätzung des relativen Anteils von genetischen und umweltbedingten Faktoren in Bezug auf Unterschiede in spezifischen kognitiven Fähigkeiten bei älteren Menschen. Die Stichprobe umfasste 93 Zwillingspaare der italienischen *Twin Registry* (ITR), die zwischen 1926 und 1940 geboren wurden und ihren Wohnsitz in Rom hatten. Dabei wurden verschiedene neuropsychologische Tests herangezogen, die Informationen über unterschiedliche kognitive Domänen liefern sollten.

In den Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass die meisten der spezifischen kognitiven Fähigkeiten mittelgradig bis höchst erblich waren (Giubilei et al., 2008).

Es existieren zahlreiche Studien, die darauf angelegt sind, genetische von umweltbedingten Einflüssen auf ein Merkmal zu differenzieren. Adoptionsstudien eignen sich für Erblichkeits-schätzungen hervorragend, da zwischen Adoptivkind und der zugehörigen Familie keine gemeinsamen Genvarianten bestehen.

Lee Willermann arbeitete in den 1960er Jahren mit seinen Kollegen an dem *Texas Adoption Project*, einer Langzeitstudie, die mehr als dreihundert Kindern gleich nach ihrer Adoption sowie zehn Jahre später IQ- und Persönlichkeitstests vorgelegte. Willermann verglich die Kinder einerseits mit der leiblichen Mutter, zu der seit der Geburt kein Kontakt mehr bestand, andererseits mit biologisch Verwandten und nicht Verwandten in der Adoptivfamilie.

Die Studienergebnisse zeigten, dass der IQ der adoptierten Kinder mehr dem der leiblichen Mutter ähnelte, als dem der Adoptiv-Mutter. Die Korrelation zu den leiblichen Müttern war initial gering (0,04) und wurde im Verlauf immer größer (0,14), während die Korrelation der Adoptivkinder und – mütter innerhalb der zehn Jahre von 0,13 auf 0,05 sank (Loehlin et al., 1997). Genetisch nicht verwandte Kinder, die zusammen in der gleichen Familie aufwuchsen, hatten in früher Kindheit ähnliche IQ-Werte, die sich mit dem fortschreitenden Alter jedoch unterschiedlich entwickelten. Dies deutete darauf hin, dass eine genetische Veranlagung und nicht das Umfeld für Ähnlichkeit von IQ-Werten innerhalb der Familie verantwortlich ist

(Loehlin, 1985). Die allgemeine Intelligenz von Kindern und ihren leiblichen Eltern, die durch eine Adoption voneinander getrennt wurden, korreliert genau wie bei getrennt aufgewachsenen Geschwistern bei 0,24 (Plomin et al, 1999).

Adoptionsstudien von Clark und Hanisee (1982) sowie Winick, Meyer und Harris (1975) untersuchten im Vergleich dazu die Korrelation von sozialem Umfeld und IQ-Werten. Sie präsentierten Untersuchungen von vietnamesischen und koreanischen Waisenkindern, die von amerikanischen Mittelschichtsfamilien aufgezogen wurden und später einen überdurchschnittlichen IQ hatten. Wohlnährte Kinder erreichten IQ-Werte bis 120, während unterernährte Kinder im Schnitt nur IQ-Werte von 102 bis 106 erzielten. Waisenkinder, die im Heim oder unter entsprechend schlechten Bedingungen in Vietnam aufwuchsen, wiesen unterdurchschnittliche IQ-Werte auf.

Eine besonders erfolgreiche Methode zur Untersuchung der Erbllichkeit der Intelligenz stellt die Untersuchung von eineiigen und zweieiigen Zwillingen dar. Von besonderem Interesse sind monozygote Zwillinge, die möglichst früh nach der Geburt getrennt wurden, da diese zu fast 100% die gleichen Gene besitzen und bei Separation die umweltbedingten Einflüsse von den erblich bedingten differenziert werden können. Eineiige zusammen aufgewachsene Zwillinge korrelierten durchschnittlich 0,86 in Bezug auf die allgemeine Intelligenz, während bei zweieiig aufgewachsenen die Korrelation 0,60 betrug. Wurde die Differenz zwischen eineiigen und zweieiigen Korrelationen verdoppelt, führte dies zu einer Erbllichkeitsschätzung von 52% (Bouchard u. McGue, 1981; Bouchard et al., 1990; Plomin et al., 1999; Loehlin et al., 1989; Pederson et al., 1992).

Mit Hilfe bildgebender Verfahren konnte gezeigt werden, dass das Volumen an grauer Substanz bei eineiigen Zwillingen sehr ähnlich ist. Zusätzlich stimmen im Vergleich zu zweieiigen Zwillingen die Gehirnnareale für sprachliche und räumliche Intelligenz perfekt überein (Thompson et al., 2001). Gemeinsame Gene bestimmen möglicherweise das Verhältnis der grauen Hirnsubstanz zum Intelligenzquotienten (Posthuma et al, 2002), wobei besonders im Bereich des Frontallappens eine große Korrelation besteht (Haier et al, 2004).

Zwei der umfangreichsten zeitgenössischen Zwillingsstudien, die „*Minnesota Study of Twins Reared Apart*“ (MISTRA) und die „*Swedish Adoption/Twin Study of Aging* (SATSA)“ untersuchten den Einfluss genetischer Faktoren auf die Intelligenz.

In der 1979 von Bouchard und seinen Kollegen gestarteten MISTRA – Studie wurden 126 Zwillingspaare, von denen 74 monozygotische und 52 dizygotische Zwillinge waren, untersucht. Der überwiegende Teil von ihnen wuchs nach früher Trennung in der Kindheit in Adoptivfamilien auf und wurde erst im Erwachsenenalter wieder zusammengeführt. Das Alter lag zwischen 18 und 79 Jahren mit einem Durchschnitt von 42,7. Während der Studie wurden mit allen Teilnehmern mehr als 40 verschiedene Tests durchgeführt. Für den IQ ergab sich hierbei eine Erblichkeit von 70%. In dem durchgeführten WAIS, der englischen Version des HAWIE, ergab sich für getrennt aufgewachsene eineiige Zwillinge eine Korrelation von 0,69 (Bouchard et al., 1990). Spätere Untersuchungen von Newman und seinen Mitarbeitern zeigten im Rahmen dieser Studie für getrennt aufgewachsene monozygote Zwillinge eine Korrelation von 0,75 in Bezug auf die Intelligenz, und 0,47 für getrennt lebende dizygote Zwillinge. Die Erblichkeit des IQ wurde mit 76% angegeben (Newman et al., 1998). Kamin und Goldberger zweifelten an der Zuverlässigkeit der Daten und der Repräsentativität der Stichproben. Besonderes Augenmerk legten sie auf die Methodik der Messung von Kontakt und Trennung der Zwillinge. Sie kritisierten mitunter, dass im Alter von zwanzig Wochen getrennte Zwillinge den gleichen Wert erhielten, wie Zwillinge, die über einen Zeitraum von zehn Jahren zweimal im Jahr eine Woche Zeit miteinander verbrachten. Es sei natürlich, dass bei dieser Methodik der Einfluss Umwelt weitgehend reduziert werde (Kamin u. Goldberger, 2002).

Die „*Swedish Adoption/Twin Study of Aging (SATSA)*“ startete im Jahre 1984. Untersucht wurden 351 Zwillingspaare, die getrennt und 407 Zwillingspaare, die zusammen aufgewachsen sind. Im Vorfeld wurden die Zwillinge über mehrstufige Fragebögen, die Aspekte wie Arbeitsumfeld, Alkohol- und Zigarettenkonsum, sowie Persönlichkeit, Gesundheitsstatus und Einstellungen beinhalteten, aus einem Pool ausgewählt. Die Paare nahmen dann an Gesundheitsuntersuchungen, Interviews und verschiedenen kognitiven Tests teil. In Bezug auf die Heritabilität der allgemeinen kognitiven Fähigkeiten zeigte sich eine Korrelation von 0,80 für eineiig zusammen aufgewachsene und 0,22 für zweieiig zusammen aufgewachsene Zwillinge. Für getrennt aufgewachsene eineiige betrug die Korrelation 0,78 sowie 0,32 für getrennt aufgewachsene zweieiige Zwillinge. Die Bedeutung der Genetik in Bezug auf die kognitiven Fähigkeiten ist an den Zahlen ablesbar, während der geteilte Umwelteinfluss wohl nur geringen Einfluss nimmt (Pedersen et al., 1992).

Eine der größten deutschen Studien zur Zwillingsforschung ist die „*German Observational Study of Adult Twins*“ (GOSAT) mit einer Gesamtzahl von insgesamt 300 mono- und dizygoten Zwillingspaaren zwischen 18 und 70 Jahren. Ziel dieser Studie war die Erfassung

der Beteiligung von Genetik und Umwelteinflüssen an Persönlichkeit, Temperament und kognitiven Fähigkeiten (Borkenau et. al., 2002). Die Untersuchung umfasste eine Kombination von sowohl qualitativen als auch quantitativen Analysen und beinhaltete neben Beobachtung auch Interview und Fragebögen. Vorab waren Fragebögen von den Teilnehmern selbst, als auch von deren Bekannten zur Fremdeinschätzung auszufüllen. Anschließend wurden die Zwillinge getrennt voneinander 15 verschiedenen experimentellen Situationen ausgesetzt, die mit einem Videogerät aufgezeichnet werden. So kann die Situation auch später noch von objektiven Beobachtern eingeschätzt werden. Die Auswertung der Ergebnisse ließ auf einen bis zu 40% genetisch bedingten Einfluss, 25% durch Einflüsse der geteilten Umwelt und 35% durch nicht spezifische Umwelteinflüsse schließen (Borkenau et al., 2001).

Wright und seine Mitarbeiter führten Zwillingsstudien in den Niederlanden, Australien und Japan durch. Es wurden die Erbllichkeit der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der Arbeitsspeicherindex des Gehirns und deren phänotypische Beziehung zum IQ untersucht. Die Erbllichkeit des IQ betrug in den Niederlanden 87%, in Australien 83% und in Japan 71%. Die Erbllichkeitsschätzung für die Verarbeitungsgeschwindigkeit und Arbeitsspeicherindizes reichten von 33 – 64% (Wright et al., 2001).

Im Vergleich zu dem existierenden Pool an Studien zur Genetik in Assoziation mit Kognition und Intelligenz sind die hier aufgeführten Arbeiten nur exemplarisch, belegen aber deren Korrelation und belegen somit den Beitrag der Gene an IQ – Unterschieden. Die Identifikation bestimmter Gene, die für die Erbllichkeit komplexer Merkmale wie Kognition beitragen und deren Auswirkung auf Genomebene ist mitunter Ansatz der molekulargenetischen Ebene.

### **2.4.2 Molekulargenetische Aspekte**

Treten innerhalb einer Population verschiedene Allele an einem Genort auf, wird dies als genetischer Polymorphismus bezeichnet. Die SNPs, *Single Nucleotide* Polymorphismen, stellen die einfachste Form des genetischen Polymorphismus dar, in dem nur ein einzelner Basenaustausch innerhalb eines DNA Abschnittes mit einer Häufigkeit von mehr als 1% (Gutmacher et al., 2002) erfolgt. Die Untersuchung der Variabilität des menschlichen Genoms steht heute im Vordergrund der Forschung. Obgleich innerhalb der genomischen DNA des Menschen ca. 99,9% identisch sind, entscheiden die Polymorphismen der restlichen 0,1% (ca. 3 Millionen Basenpaare) über die individuellen genetischen Vererbungsschemata, ein-

schließlich der kognitiven Fähigkeiten (Plomin et al., 2001). Vermutlich existieren innerhalb der gesamten DNA-Sequenz mehr als zehn Millionen polymorphe Genorte, von denen im Jahre 2004 bereits sieben Millionen in Genomkarten verzeichnet waren (Bentley, 2004). Es wird vermutet, dass SNPs im Durchschnitt nach Abständen von 100 bis 300 Basen vorzufinden sind. Die größte Anzahl der Polymorphismen findet sich in den Introns, den nicht codierenden Abschnitten der DNA innerhalb eines Gens, und in DNA – Regionen, die nicht in mRNA transkribiert werden. Der kleinere Anteil findet sich in den Exons, wo sie nach erfolgter Proteintranslation eine Veränderung der Aminosäuresequenz bewirken können. Als Haplotyp wird in diesem Zusammenhang die Kopplung bestimmter SNP -Variationen an verschiedenen Genorten in einem definierten DNA-Abschnitt bezeichnet (Gutmacher, 2002). Molekulargenetische Untersuchungen nutzen beispielsweise die SNPs, um sogenannte Kandidatengene zu identifizieren, d.h. Gene, die möglicherweise in Assoziation mit dem Auftreten bestimmter Merkmale stehen.

Gegenüber Mikrosatellitenmarkern versprechen SNPs erhebliche Vorteile: niedrigere Mutationsraten, eine stabilere Handhabung im Labor und Interpretation der Daten (Krawczak, 1999), Eignung der standardisierten Darstellung der genotypisierten Ergebnisse als digitale DNA Signatur (Fries u. Durstewitz, 2001), Eignung für verschiedene Genotypisierungstechniken und hohe Potenz zur Automatisierung (Kruglyak, 1997). Ein Nachteil ist der niedrigere Informationsgehalt der SNPs im Vergleich zu den hoch polymorphen Mikrosatelliten. Dieser Nachteil kann jedoch durch eine höhere Anzahl von Markern kompensiert werden.

Zwei unterschiedliche Methoden zur Identifikation menschlicher Gene, die für eine komplexe Verhaltensweise stehen, werden im folgenden Abschnitt beschrieben: Kopplungs- und Assoziationsstudien (DeGeus et al., 2001).

### **2.4.3 Kopplungsanalysen**

Kopplungsanalysen ermöglichen die Beurteilung von Häufigkeiten bestimmter Merkmalsausprägungen und Phänotypen, die gemeinsam vererbt werden. Sie beruhen auf der Grundlage, dass zwei benachbarte Loci umso wahrscheinlicher gemeinsam vererbt werden, je näher sie auf einem Chromosom zusammenliegen (Strachan et al., 2004). Auf der anderen Seite werden sie umso wahrscheinlicher während der Meiose durch *crossing over* getrennt, je weiter sie



voneinander entfernt liegen. Werden zwei Gene in einem Fall pro 100 Meiosen getrennt, so wurde deren Abstand mit 1 centiMorgan festgelegt, wobei dieser Wert beim Menschen ca. einer Million von Basenpaaren entspricht.

Im Rahmen von Kopplungsstudien werden Mikrosatelliten und SNPs als DNA-Marker untersucht, um deren Abhängigkeit vom Auftreten eines Merkmals zu analysieren, wobei besonderes Augenmerk auf der Anzahl des gleichzeitigen Vorkommens (im Vergleich zum zufälligen Auftreten) von DNA-Marker und Merkmal liegt (Böddeker u. Ziegler, 2000). Untersucht werden dabei Familien, in denen genügend betroffene und nicht betroffene Merkmalsträger vorhanden sind, um die Analyse durchführen zu können. Die Nutzung von DNA-Markern ist eine sehr effiziente Arbeitsweise, da nur eine geringe Anzahl von (mindestens 300-500) Markern über das Genom verteilt sein muss, um entsprechende Informationen über lokalisierte Regionen auf dem Gen zu erhalten (Kircher u. Gauggel, 2007).

Die Bewertung erfolgt statistisch und setzt die Wahrscheinlichkeiten gekoppelter Loci zu nicht gekoppelten ins Verhältnis. Dieses Verhältnis wird als LOD-Score bezeichnet und drückt sich als Logarithmus mit der Basis 10 aus. Ein Wert  $> 3$  spricht für eine signifikante Kopplung, während ein Wert  $< -2$  diese ausschließt (Ott, 1991). Mit Hilfe spezieller Computerprogramme können diese Art von Analysen von zwei oder mehreren Loci durchgeführt und ausgewertet werden.

Eine der ersten genomweiten Kopplungsanalysen bezüglich Intelligenz wurde im Jahre 2005 veröffentlicht (Posthuma et al., 2005) und umfasste eine niederländische (159 Geschwisterpaare) und eine australische Stichprobe (475 Geschwisterpaare). Die Ergebnisse dieser Arbeit ergaben für zwei Bereiche signifikante Zusammenhänge zur generellen Intelligenz: auf dem langen Arm von Chromosom 2 (2q) und auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 (6p). Zusätzlich wurden noch weitere Korrelationen auf 4p, 7q, 20p, 21p und einem weiteren Bereich auf 2q vermutet. Während der Bereich auf Chromosom 2 in Verbindung mit Autismus und Legasthenie gebracht wurde, konnte für den Bereich auf Chromosom 6 die Hauptverbindung zur Lesefähigkeit und Dyslexie hergestellt werden (Posthuma et al., 2006)

Zwei Studien mit einer teilweise überlappenden Stichprobe bestätigten die Wichtigkeit der Areale auf Chromosom 2 und 6 für bestimmte Bereiche der Intelligenz (Luciano et al., 2006) sowie für die akademische Leistung, die sich von den IQ Punkten zwar unterscheidet, ihn aber sehr gut voraussagen mag (Korrelation ca. 0,6, Wainwright et al., 2006). Die Studie von Luciano et. al. zeigte, dass sowohl die Worterkennung als auch der IQ auf Chromosom 2 verlinkt



sind, was wiederum die Ansicht verstärkt, dass ein Gen verschiedene Aspekte kognitiver Fähigkeiten beeinflussen kann (Plomin et al., 2005).

Buyske und seine Mitarbeiter führten eine genomweite Kopplungsstudie bezüglich Kognition im Rahmen einer gemeinschaftlichen Studie zur genetischen Veranlagung von Alkoholismus durch (Buyske et al., 2006). Insgesamt wurden 1579 Versuchspersonen in die neuropsychologischen Testungen miteinbezogen. Es zeigten sich signifikante Unterschiede im Zahlen-Symbol-Test, einer Komponente des HAWIE - Intelligenztests, für die chromosomale Region 14q11.2, sowie der Kategorie Merkfähigkeit und geistige Flexibilität und Region 11q25. Die Ergebnisse dieser Kopplungsstudie waren mit die ersten für nicht-linguale Komponenten der Kognition, obgleich die Validität für die Bevölkerung ohne Alkoholabhängigkeit unklar ist.

### 2.4.4 Assoziationsstudien

Das Ziel von Assoziationsstudien ist die Herstellung eines statistischen Zusammenhangs zwischen genetischen Polymorphismen und bestimmten Merkmalen. Dabei können Assoziationsstudien eingesetzt werden um bestimmte Kandidatenregionen, die in Kopplungsstudien ermittelt wurden, näher einzugrenzen oder Kandidatengene direkt zu untersuchen (Bickeböller u. Fischer, 2007). Kandidatengene, die im Bereich kognitiver Fähigkeiten von Interesse sind, kodieren häufig für Rezeptoren oder Enzyme, die in die Synthese von Neurotransmittern eingreifen (De Geus et al., 2001).

Um zu untersuchen, ob ein bestimmter Phänotyp - normalerweise handelt es sich um eine Erkrankung- mit bestimmten Allelen in Zusammenhang gebracht werden kann, wird in der Regel die jeweilige Stichprobe von erkrankten Personen mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen, wobei die Testpersonen jeweils genetisch unabhängig voneinander sind. Treten bestimmte Merkmale in der DNA- Sequenz häufiger oder seltener auf als in der Kontrollgruppe, so liegt eine Assoziation mit hoher Wahrscheinlichkeit vor (Böddiker u. Ziegler, 2000). Somit kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem untersuchten Kandidatengen um ein prädisponierendes Gen handelt.

Die meisten der untersuchten Verhaltensmuster sind polygen und multifaktoriell bedingt, so dass diese sowohl durch verschiedene Gene, als auch durch Interaktion mit Umweltfaktoren, Ernährung etc. beeinflusst werden. Bestimmte chromosomale Regionen, die *Quantitative trait loci* (QTL) können zur Expression eines Verhaltensmerkmals beitragen, beinhalten jedoch

keine zwangsweise notwendigen genetischen Voraussetzungen zur Ausprägung von Krankheiten oder Verhaltensauffälligkeiten. Die QTL sind definierte Regionen, die eine signifikante Kopplung mit der Ausprägung eines komplexen Merkmals zeigen (Doerge, 2002).

Replizierbare Ergebnisse für eine allgemeine Intelligenz konnten nach verschiedenen Untersuchungen auserwählter Kandidatengene bisher nicht detektiert werden (Plomin et al., 2001). Exemplarisch zeigten jedoch Studien, dass beispielsweise Träger bestimmter Varianten des COMT Gens, das mit einer höheren Dopaminausschüttung assoziiert ist, bessere Ergebnisse im WSCT (*Wisconsin Card Sorting Test*) erzielten (Egan et al., 2001). In einer genomweiten Assoziationsstudie konnten Varianten des KIBRA - Gens, dessen Produkt an der Signalübertragung in Neuronen beteiligt ist, in Zusammenhang mit Gedächtnisleistungen gebracht werden. Auch Varianten des Serotonin 2A - Rezeptors konnten nachweislich mit dem episodischen Gedächtnis assoziiert werden (De Quervain et al., 2003).

### **2.4.5 Einfluss genetischer Polymorphismen auf kognitive Fähigkeiten**

Ein Zusammenhang zwischen Genetik und kognitiven Fähigkeiten konnte in der Vergangenheit mehrfach belegt werden. Ein bereits in vielen Studien untersuchtes Gen ist das COMT (Catechol-O-methyl-Transferase) Gen. Das Enzym Catechol-O-Methyl-Transferase dient als Katalysator im Abbau von Katecholaminen wie zum Beispiel des Dopamins und ist zum großen Teil im präfrontalen Kortex lokalisiert. Im Exon 4 besteht ein Austausch der Aminosäure Valin zu Methionin (DeMille et al., 2002), der bedingt ist durch einen Basenaustauschpolymorphismus an Codon 158 der mRNA.

In einer Studie von Aquilera und seinen Mitarbeitern wurde die Rolle des Val158Met Polymorphismus des COMT Gens in Bezug auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit von Val-Allelträgern gegenüber Met- Allelträgern verglichen. Es wurde mit 521 gesunden Personen, die alle für rs4680 (Val158Met) Polymorphismus genotypisiert wurden, der WCST (*Wisconsin Card Sorting Test*) und einige Tests zur Prüfung des Arbeitsgedächtnisses (unter anderem LNS, *Letter and Number Sequencing*) durchgeführt. Met- Allelträger zeigten im Vergleich zu den Val/Val- Trägern bessere Ergebnisse im LNS. Auch wenn kein Beweis für eine lineare Entwicklung gezeigt werden konnte, so wiesen die Met- Allelträger im Vergleich insgesamt signifikant bessere Ergebnisse auf als die Val- Träger (Aquilera et al., 2008).

In einer anderen Studie konnte ein Zusammenhang zwischen dem generellen Intelligenzfaktor  $g$  und einem Genabschnitt identifizieren, der in Exon 2 des Cathepsin D (CTSD) Gens lokalisiert ist. Eine Gruppe von 767 gesunden Testpersonen wurde anhand des Heim-Intelligenztests über 15 Jahre lang in Bezug auf kognitive Veränderungen analysiert. Es konnte eine signifikante Assoziation zwischen der Transition von Alanin und Valin innerhalb des Exons 2 des CTSD Gens und dem Punktwert im Rahmen des Heim-Tests beobachtet werden (Payton et al., 2003).

Interessante Ergebnisse lieferte auch die Untersuchung des Serotonin 2A-Rezeptors, dem eine signifikante Assoziation bezüglich der Gedächtnisfähigkeit nachgewiesen wurde. In einer Studie von Quervain und seinen Mitarbeitern konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorvariante His452Tyr (rs6314) und dem Langzeitgedächtnis hergestellt werden. Es zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis bei den Probanden mit einem Histidin an der Position 452, als für die Tyrosin-Träger (De Quervain et al., 2003).

Wagner und seine Mitarbeiter konnten hier mit einer Kohorte von 133 Probanden zeigen, dass bei den Tyrosin- Trägern nur ein verbal verzögertes Abrufen und Wiedererkennen möglich war, während die Aufmerksamkeit und die ausführende Funktion nicht betroffen war (Wagner et al., 2008).

Das Epsilon4 Allel des Apolipoprotein E (APOE) Gens, das als Risikofaktor der Alzheimer Erkrankung bekannt ist, spielt auch eine Rolle in der kognitiven Leistungsfähigkeit im normalen Alterungsprozess. Im Rahmen von mehreren Studien konnte in den Bereichen globale kognitive Funktionen, episodisches Gedächtnis und ausführenden Funktionen ein signifikant besseres Abschneiden für Nicht- Epsilon4-Allel-Träger bestätigt werden. Es wird vermutet, dass APOE Genotyp Epsilon4 die kognitiven Leistungen im Altern beeinträchtigt, wenngleich der Einfluss relativ klein ist und nur bestimmte Bereiche der Kognition betrifft (Small et al., 2004).

Auch die Neuropeptide, die als Botenstoffe der Nervenzellen freigesetzt werden, sind vielfach Gegenstand von Studien, die Assoziationen zu kognitiven Fähigkeiten untersuchen. Exemplarisch sei das Neuropeptid Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) aufgeführt. So konnte beispielsweise in einer Studie von Radulovic et al. gezeigt werden, dass eine Injektion von CRH in Gehirnarealen von Mäusen je nach vorliegendem Rezeptortyp zu einer signifikanten Beein-

flussung der kognitiven Fähigkeiten wie Lernen oder Gedächtnis führt (Radulovic et al., 1999).

## 2.5 Neuropeptide

Kurzkettige Polypeptide, die aus 2-30 Aminosäuren bestehen und als Transmitter oder Neuromodulatoren wirken, werden zu den Neuropeptiden gezählt. Sie können hemmend oder erregend wirken und synaptische Vorgänge modulieren. Die Gruppe der Opioidpeptide, wie Enkephalin, Endorphin oder Dynorphin, hemmt die Schmerzweiterleitung im Rückenmark, hat aber auch noch eine wichtige Rolle im limbischen, autonomen und motorischen System (Klinke u. Silbernagel, 2003). Weitere Beispiele für die Vielzahl der existierenden Neuropeptide sind Substanz P, Somatostatin, Neuropeptid Y und das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) wobei die meisten vor ihrer Beteiligung bei der synaptischen Übertragung als Hormon entdeckt wurden. Neuropeptide werden in erster Linie von unmyelinisierten afferenten C- und myelinisierten Ad-Fasern sowie zu einem kleinen Anteil von autonomen efferenten Nervenfasern synthetisiert (Slominski et al., 2000). Häufig werden sie in Form von Cotransmittern zusammen mit anderen Transmittern aus sogenannten Dense-Core-Vesikeln ausgeschüttet und verändern prä- oder postsynaptisch deren Wirkung (Klinke u. Silbernagel, 2003). Die Einteilung der Neuropeptide erfolgt in verschiedene Hauptklassen wie die der Opioide (Enkephalin, Endorphin oder Dynorphin) und der Tachykinine (Substanz P, Neurokinin A, Neurokinin B) (Hoyle, 1998).

Im Vergleich zur Synthese klassischer Transmitter ist die Synthese von Neuropeptiden weit- aus aufwendiger und komplexer. An den Ribosomen wird ein Vorläuferpeptid, das Prä-Pro-Peptid synthetisiert, das meist aus über 90 Aminosäuren besteht. Schon im Lumen des endoplasmatischen Retikulums wird die Signalsequenz abgespalten (Pennefather et al., 2004) und das noch inaktive Propeptid zusammen mit Enzymen im Trans-Golgi-Apparat in *large dense core* Vesikel verpackt. Diese Vesikel werden anschließend axonal zur Synapse transportiert (Sossin et al., 1989). Peptidasen schneiden aktive Neuropeptide aus dem Propeptid aus, die anschließend noch modifiziert werden können. Durch den Einstrom von Calcium werden die Neuropeptide sezerniert und binden anschließend spezifisch an einen Rezeptor der Zielzelle, um dann von Peptidasen degradiert zu werden (Sossin et al., 1989). Durch Änderung des Membranpotentials an der postsynaptischen Zelle fungieren die Neuropeptide als Neuro-

transmitter oder können in der Rolle von Neuromodulatoren die Antwort der postsynaptischen Zelle auf freigesetzte Neurotransmitter modulieren.

### **2.5.1 Tachykinine und ihre Rezeptoren**

Tachykinine sind sensorische Neuropeptide, die in Neuronen synthetisiert und aus Nervenendigungen freigesetzt werden (Chapman et al., 2008). Sie bestehen aus 10-11 Aminosäuren deren gemeinsames Merkmal die Sequenz Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub> am terminalen Ende ist. Dabei steht an Stelle X eine hydrophobe Aminosäure, die aromatisch oder in  $\beta$ -Position aliphatisch substituiert ist (Munekata, 1991). Alle natürlichen Tachykinine sind an ihrem C-Terminus amidiert, wobei diese Funktion entscheidend ist für die biologische Aktivität. Deamidierte Peptide sind praktisch inaktiv (Erspamer, 1994). Diese Peptide sind sowohl im zentralen und peripheren (Chahl, 2006), als auch im autonomen Nervensystem in ihrer Funktion als Neurotransmitter verteilt. Während bei Nicht-Säugetieren bereits viele Tachykinine identifiziert werden konnten, gelang dies bei Säugetieren bisher nur für fünf Vertreter: Substanz P (SP), Neurokinin A (NKA), Neurokinin B (NKB), Neuropeptid K (NPK) und Neuropeptid  $\gamma$  (NP $\gamma$ ).

Als erstes Peptid der Tachykinine wurde die aus 11 Aminosäuren bestehende Substanz P im Jahre 1931 von v. Euler und Gaddum entdeckt (Euler v. u. Gaddum, 1931). Erst vierzig Jahre später konnten Chang und Leeman diese dann auch sequenzieren (Chang et al., 1971). Es folgte Mitte der 80er Jahre die Analyse von NKA und NKB durch verschiedene Forschergruppen (Kimura et al., 1983). Durch alternatives Spleißen entsteht SP aus dem Vorläufer-Gen Präprotachykinin A (PPTA), das für SP, NKA, NPK und NP $\gamma$  codiert (Nawa et al., 1983), während Neurokinin B (NKB) als einzige Sequenz vom PPTB- Gen kodiert wird (Kotani et al., 1986). Dieses Gen besteht im Menschen und in der Ratte aus sechs Exons, wobei die NKB codierende Sequenz in Exon 5 lokalisiert ist (Almeida et al., 2004).

Hemokinin (HK-1) ist das Produkt eines dritten Präprotachykiningens, dem PPTC bzw. TAC4, das aus vier Exons besteht mit der für HK-1 codierenden Sequenz im Exon 2. Diese Gruppe der Tachykinine wurde erst im Jahre 2000 entdeckt und wird vor allem in peripheren Geweben des Immunsystems exprimiert (Pennefather et al., 2004).

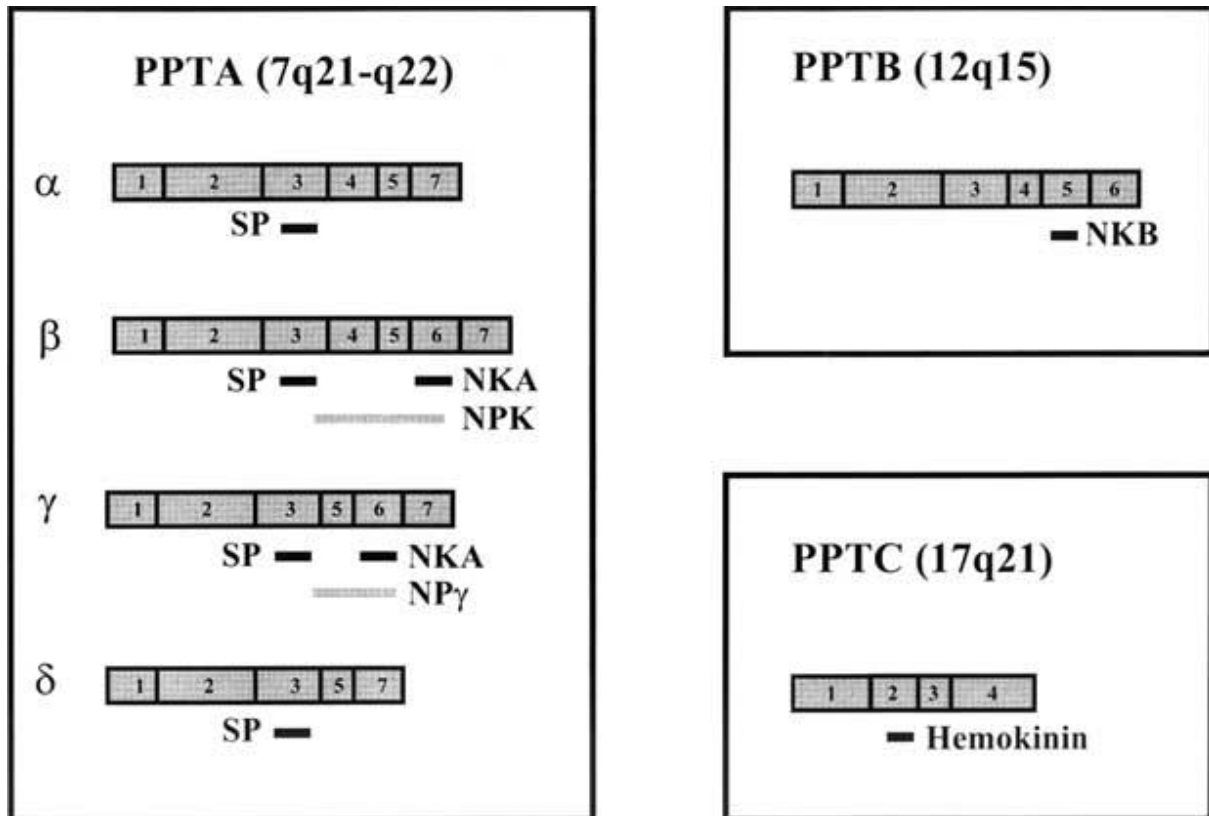


Abbildung 1: Schematische Struktur der codierenden Gene für PPTA, PPTB und PPTC. Die Zahlen in den Blöcken geben die Exons an (Ameida et al., 2004).

Da die Tachykinine der Säuger vor allem im Nervengewebe vorzufinden sind, werden sie auch als Neurokinine (NK) bezeichnet.

### Rezeptoren und Expression

Insgesamt existieren drei verschiedene Rezeptorentypen, die Neurokinine binden können: NK1-, NK2- und NK3-Rezeptoren (Henry, 1987). Diese Rezeptoren sind kleine Proteine von 350 bis 500 Aminosäuren, die zur Familie der Rhodopsin ähnlichen Membranstrukturen gehören. Die Gene für diese Rezeptoren sind ähnlich aufgebaut (Maggi, 2000) mit fünf Exons und Introns, die die kodierende Sequenz jeweils an der gleichen Stelle unterbrechen. Substanz P besitzt eine Affinität zu allen NK-Rezeptoren, die größte jedoch für den NK1-Rezeptor, während NKA die höchste Spezifität für den NK2 und NKB für den NK3-Rezeptor aufweist (Maggi, 2000; Page, 2004). Der NK1-Rezeptor ist ubiquitär in allen Säugetieren vorhanden und konnte unter anderem in Neuronen, vaskulärem Endothel, Muskel, unterschiedlichen Abwehrzellen des Immunsystems und Knochenmark nachgewiesen werden (Klassert et al., 2008).

Der Tachykinin NK2 Rezeptor findet sich überwiegend im peripheren Gewebe und im begrenzten Ausmaß im ZNS, während der NK3 Rezeptor bevorzugt im ZNS exprimiert wird (Pennefather et al., 2004).

In bestimmten peripheren Geweben wie der Plazenta und dem Uterus des Menschen und der Ratte, dem menschlichen Skelettmuskel, Lunge und Leber, portalen und mesenterialen Venen von Ratten und bestimmten Neuronen im Darm bei verschiedenen Spezies konnten NK3 Rezeptoren entdeckt werden (Ameida et al., 2004).

### Rolle der Tachykinine im Immunsystem und Tumorphagenese

Es konnte jedoch auch vielfach gezeigt werden, dass sie neben ihrer Präsenz im neuronalen Gewebe auch wichtige Funktionen im Knochenmark und den reifen Blutzellen ausüben (Pinto et al., 2004). Mehrere Berichte ließen eine zusätzliche Beteiligung des NK2 und NK3 - Rezeptors in der Schmerzübertragung und neurogenen Entzündung vermuten (McCarson et al., 1994). Ihre Funktion umfasst weiterhin die Kontraktion glatter Muskeln sowie die Aktivierung des Immunsystems (Longmore et al., 1997). Im Immunsystem (Lambrecht, 2001) aktivieren sie Monozyten und Makrophagen (Joos et al., 2000), degranulieren Mastzellen und bewirken die Adhärenz und Chemotaxis von menschlichen Neutrophilen und Eosinophilen. Zusätzlich modulieren sie die Chemotaxis, Proliferation und Aktivierung von Lymphozyten (Chapman et al., 2008).

In menschlichen polymorphkernigen Leukozyten vermitteln die NK1, NK2 und NK3 – Rezeptoren über SP die Induktion der Cyclooxygenase-2 Expression sowie die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B (Gallicchio et al., 2009).

Die Identifikation von Hemokinin-1 (HK-1) und die Erkenntnis der tragenden Rolle dieses Faktors für das Überleben und die Reifung von B-Zellen war ein weiteres wichtiges Indiz für die Rolle der Tachykinine in der Immunomodulation (Zhang et al., 2000). Auf diese Weise können die Tachykinine als endokrine oder parakrine Signalmoleküle agieren, die eine zelluläre und inflammatorische Immunantwort weit von den sensorischen C-Fasern, von denen sie freigesetzt werden, ausbreiten (Almeida et al., 2004).

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Bindung von SP an den NK-1 Rezeptor über eine Stimulation der Neoangionese sowie eine Aktivierung der Migration von Tumorzellen als Voraussetzung für eine Invasion und Metastasierung eine Tumorphagenese hervorruft. Darüberhinaus konnte für Substanz P sowie den NK-1 Rezeptoren eine Überexpression in Tumorgeweben nachgewiesen werden. Über seine Mechanismen in der Krebszellproliferation



scheint der NK-1 Rezeptor als vielversprechende Zielstruktur in der onkologischen Therapie. So hemmen NK-1 Rezeptor Antagonisten die Angiogenese und Zellproliferation und können eine Invasion und Metastasierung von Tumorzellen verhindern, so dass sie ein vielversprechendes Instrument in der Behandlung von Krebs sein können (Muñoz et al., 2010).

### Tachykinine im Bronchialsystem

Auch in der Entstehung der Hauptsymptomatik des Asthma bronchiale (bronchiale Hyperreaktivität, Entzündung und Atemnot) scheinen die Tachykinine eine wichtige Rolle zu spielen (Advenier et al., 1999).

In Tiermodellen konnten die Mechanismen der bronchialen Hyperreagibilität und –sensivität mit Hilfe von selektiven NK1-Antagonisten veranschaulicht werden. Diese waren in der Lage eine Plasmaproteinextravasation, die durch Bradykinin, hypertone Kochsalzlösung, inhalierten Zigarettenrauch, kalte Luft, Leukotriene, Ozon oder Formaldehyd ausgelöst werden konnte, zu blockieren (Yamawaki et al., 1997; Aizawa et al., 1997; Delay-Goyet et al., 1992; Quartara et al., 1998).

Die Entdeckung des oral wirksamen potenten Tachykininantagonisten ZD6021, der mit allen drei Rezeptoren agieren kann, stellte einen klinischen Ansatz zur Behandlung von Asthma bronchiale dar (Rumsey et al., 2001).

Auch dem NK3-Rezeptor scheint eine vermittelnde Rolle in Bezug auf bronchiale Hyperreaktivität und Atemnot zuzuschreiben zu sein (Daoui et al., 1998). Er ist vermutlich in die von Interleukin -1 beta induzierte Freisetzung von NGF (*nerve growth factor*) involviert, der als Mediator bei Entzündungen identifiziert wurde und möglicher Verursacher der bronchialen Hyperreaktivität ist (Frossard et. al., 2004). In Studien konnte der NK3-Rezeptor-Antagonist SR 142801 die Freisetzung von NGF stoppen und die bronchiale Hyperreaktivität verhindern (Naline et al., 2007).

### Tachykinine im Gastrointestinaltrakt

Tachykinine sind wichtige Mediatoren der neuronalen und neuromuskulären Übertragung im Magen-Darm-Trakt (Deiteren et al., 2011).

Die Messungen und der Vergleich der Expression der TACR1, TACR2 und TACR3 mRNAs, zeigten signifikante Unterschiede in der weiten Verteilung der Rezeptoren: die höchste Expression wurde im Gesamtvergleich für die TACR2 mRNA alpha Isoform, dem Gen, das für



den NK2 Rezeptor kodiert, beobachtet. Es wird stark angenommen, dass dem NK2 Rezeptor eine große Beteiligung in der Regulation der menschlichen Kolonfunktion zuzuschreiben ist (Jaafari et al.; 2008). Im Kolon von Mäusen konnte eine Aktivierung der Peristaltik über Tachykinine am NK1 und NK2 Rezeptor gezeigt werden, wobei die Rolle des NK3 Rezeptors diesbezüglich nur eine untergeordnete Rolle spielte (Deiteren et al., 2011).

Die meisten Tachykinine synergisieren mit Acetylcholin (Hökfelt et al., 2001).

Tachykinine scheinen in verschiedene pathologische Prozesse, wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen, involviert zu sein (Lee et al., 2002). Es konnte gezeigt werden, dass periphere NK3 Rezeptor Antagonisten im Darm die Nozizeption in Assoziation mit Blähung und Hypersensitivität verringern können, wenn diese durch Stress induziert ist, jedoch nicht bei Entzündungen (Fioramonti et al., 2003). Zudem scheinen TKs eine Zunahme des Blutflusses im Dünndarm zu bewirken, der wahrscheinlich NK1-Rezeptor vermittelt ist (Schmidt et al., 2003).

### Tachykinine im Urogenitalbereich

Über die Stimulation der NK1, NK2 und NK3 Rezeptoren sind die Tachykinine auch in die zentrale und periphere Regulation des Urogenitalsystems eingebunden. Im Harnwegssystem werden über die Tachykininrezeptoren die glatte Muskulatur, die Ureterperistaltik und die Blasenkontraktion stimuliert, neurogene Entzündungen und lokale sowie spinale Reflexe ausgelöst, um im Notfall Organfunktionen aufrechtzuerhalten. Im Genitalbereich spielen sie eine wichtige Rolle in der Kontraktion der glatten Muskulatur sowie der Steroidsekretion und Modulation von Hoden und Eierstöcken. Zudem scheinen sie maßgeblich beteiligt an der Fortpflanzungsfähigkeit, der Stress bedingten Abtreibung und der Präeklampsie (Candenas, 2005).

### Tachykinine im Nervensystem

Im ZNS treten Tachykinine vor allem in großen Mengen in Gebieten auf, die in die zentrale Kontrolle verschiedener peripherer autonomer Funktionen (Blutdruck, Atmung, Miktion, gastrointestinale Motilität etc.), essentieller Funktionen (z.B. das Trinkverhalten), des affektiven und emotionalen Lebens (stereotypes Verhalten, Motilität, Angst, Aggression und Schmerz) und höherer zerebraler Funktionen (Lernen und Gedächtnis) involviert sind (Severini et al., 2002).

Aufgrund des Vorkommens von Tachykininen sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem und der Verknüpfung zum neuronalen System ist es kaum verwunderlich, dass mehrfach Zusammenhänge zu neurologischen Erkrankungen hergestellt werden konnten.

Tachykinine scheinen in die Pathophysiologie verschiedener psychiatrischer Krankheiten wie Angst und Depression verwickelt und nicht zuletzt teilweise mitverantwortlich für kardiovaskuläre Reaktionen auf Stress zu sein (Polidori et al., 2000).

In anatomischen, neurochemischen, pharmakologischen und Verhaltensstudien konnte gezeigt werden, dass die Lokalisation von Tachykinin Neuropeptiden inklusive Substanz P, Neurokinin A, Neurokinin B und deren Rezeptoren (NK1, NK2, NK3) im Gehirn einbezogen ist in Stressmechanismen, die Gemüts- und Angstregulation sowie die Verarbeitung von Emotionen (Ebner et al., 2009).

Letztlich gibt es funktionelle Beweise aus Studien an Mensch und Tier, dass die Beeinflussung der Tachykinin Übertragung das emotionale Verhalten beeinflussen kann. Basierend auf diesen Erkenntnissen und der hochregulierten Tachykininübertragung bei Individuen, die unter stressbedingten Krankheiten leiden, wurden verschiedene Tachykininrezeptor – Antagonisten entwickelt und werden gegenwärtig klinisch auf anxiolytische, antidepressive und antipsychotische Wirksamkeit geprüft (Ebner et al., 2009).

In einer Studie aus dem Jahre 2002 konnte gezeigt werden, dass die Behandlung von Depressionen durch den Einsatz von Neurokinin-1-Antagonisten erfolgreich sein kann, auch wenn der genaue Wirkmechanismus im Gehirn für den therapeutischen Effekt bisher im Einzelnen nicht geklärt werden konnte (Rupniak et al., 2001). Die Pathophysiologie der Depression und ein beschriebener therapeutische Effekt vermögen NK-1 Rezeptoren im präfrontalen Kortex zu beeinflussen (Stockmeier et al., 2002).

Der NK-1-Rezeptor hat einen starken Bezug zum dopaminergen System im präfrontalen Kortex. Knockout Mäuse, denen das TACR1 Gen fehlte, das für den NK3-Rezeptor codiert, zeigten ein hyperaktives Verhalten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine Assoziationsstudie von 450 Attention deficit - hyperactivity disorder (ADHD) Fällen und 600 Kontrollpersonen zeigte, dass vier SNPs des TACR1 Gens, die zuvor mit bipolaren Störungen und Alkoholismus in Verbindung gebracht worden waren, auch mit ADHD assoziiert waren (Yan et al., 2009).

### 2.5.2 Signaltransduktionsweg

Die Tachykininrezeptoren gehören zu der Familie der G- Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCRs), die ihren Namen aufgrund der gemeinsamen Fähigkeit an heterotrimere G-Proteine binden zu können, tragen. Desweiteren werden sie zur Untergruppe der Rhodopsin- verwandten Rezeptoren gezählt. Die Struktur dieser Rezeptoren besteht aus jeweils sieben Transmembrandomänen, die über intra- und extrazelluläre Schleifen miteinander verbunden sind, wobei Interaktionen von Liganden mit den Domänen zur Anlagerung des G-Proteins führen (Severini et al., 2002). Von den drei Komponenten des G-Proteins ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - Komponente) wird das im inaktiven Zustand von der  $\alpha$ -Untereinheit gebundene GDP abgespalten und GTP gebunden. Das nun aktivierte G-Protein löst sich vom Rezeptor und dissoziiert in eine  $\alpha$ -Untereinheit und den  $\beta\gamma$ - Komplex, die beide unabhängig voneinander Effektmoleküle der Zelle aktivieren können (Knall u. Johnson, 1998). Im nächsten Schritt der Signalkaskade wird die Phospholipase C aktiviert, die spezifisch für das Membran-Phospholipid Phosphatidyl-Inositol-4,5-bisphosphat ( $\text{PIP}_2$ ) ist, und dieses in Diacylglycerin (DAG) und Inositol-1,4,5-trisphosphat ( $\text{IP}_3$ ) spaltet.  $\text{IP}_3$  erhöht die Calciumkonzentration in der Zelle durch Freisetzung von Calciumionen aus dem endoplasmatischen Retikulum und aktiviert auf diesem Wege zusammen mit dem Diacylglycerin die Proteinkinase C, die für die Ausführung zelluläre Effekte zuständig ist (Horn, 2003). Bei höheren Tachykininkonzentrationen kommt es neben der Phospholipase C auch zur Aktivierung der Adenylatcyclase, die nach Anlagerung des G-Proteins aus ATP das cAMP produziert. Jeweils vier Moleküle cAMP binden an die regulatorischen Untereinheiten der Proteinkinase A und aktivieren damit die katalytischen Untereinheiten (Horn, 2003). Diese können nun Phosphatreste auf andere Enzyme übertragen und haben somit Einfluss auf deren Aktivität (Kandel et al., 1995). Viele der G-Protein gekoppelten Rezeptoren durchlaufen nach der Aktivierung einen Zyklus, in dem die Rezeptoren desensibilisiert (Verlust der Aktivierbarkeit), internalisiert (Rückzug ins Zellinnere) und abgebaut oder an die Zellmembran zurückbefördert werden (Ferguson, 1996, Tan et al., 2004). Die GTPase- Aktivität der  $\alpha$ -Untereinheit beendet den Aktivierungszyklus durch Hydrolyse des gebundenen GTPs, wodurch sie in den inaktiven Zustand zurückkehrt und mit der  $\beta\gamma$ -Untereinheit reassoziieren kann.

Die Bedeutung dieser Rezeptorenfamilie wird dadurch verdeutlicht, dass ca. die Hälfte aller kommerziell erwerblichen Medikamente auf die GPCRs abzielt (Almeida et al., 2004).

### 2.5.3 Das TACR3 Gen

#### Gen und Proteinstruktur

Das humane TACR3 Gen, welches für den Neurokinin 3 Rezeptor (NK3) codiert, ist auf Chromosom 4q24 lokalisiert. Dieses Gen gehört einer Familie von Genen an, die für die Rezeptoren der Tachykinine kodieren. Die Rezeptoraffinitäten werden von den Variationen im 5'-Ende der Sequenz vorgegeben.

In Abbildung 2 dargestellt ist die schematische Struktur des kodierenden Gens für den NK3 Rezeptor mit fünf Exons (I-V), dem ATG Codon in Exon 1 und dem Stop-Codon (TAA) in Exon 5 sowie vier Introns (gestrichelte Linien). Die sieben transmembranären Segmente, die von den fünf Exons kodiert werden, sind durch TM (1-7) gekennzeichnet und als schwarze Felder markiert. Ebenfalls angegeben ist die Aminosäurepositionen an den Spleißstellen (Almeida et al., 2004).

Der NK3 Rezeptor zeigt im Aufbau hydrophobe transmembranäre Domänen (TM I-VII) mit drei extrazellulären Loops (EL1, EL2 und EL3), drei intrazellulären Loops (C 1, C 2 und C 3), einen extrazellulären Amino-Terminus und einen zytoplasmatischem Carboxyterminus (siehe Abb.2).

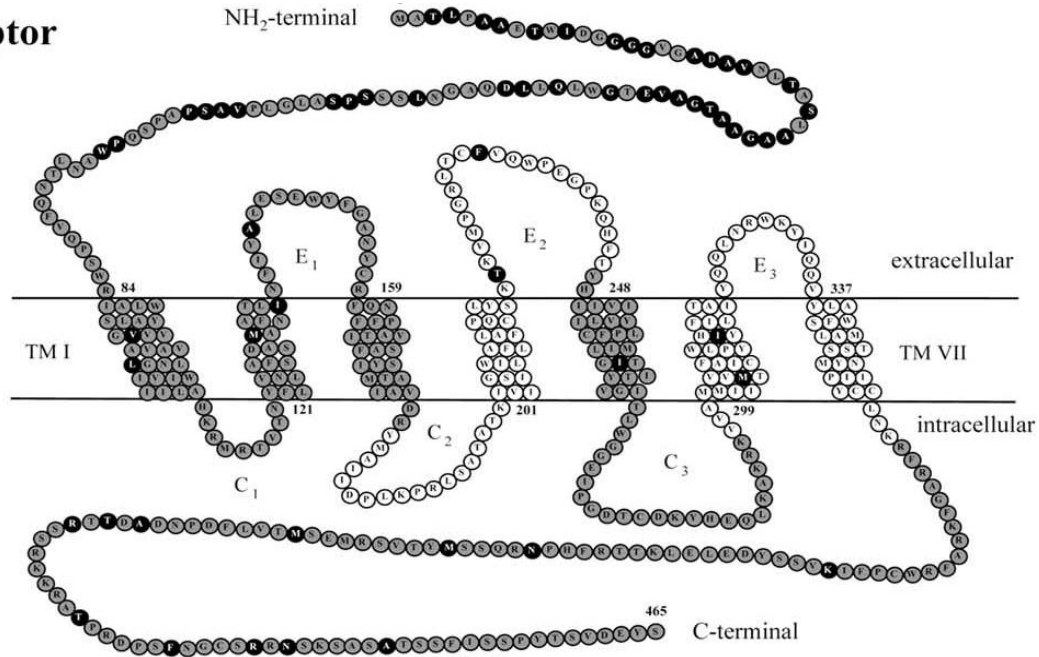
**NK<sub>3</sub> receptor**

Abbildung 2: NK3 Rezeptor (Almeida et al., 2004)

In verschiedenen Säugetierarten konnten die Tachykininrezeptoren bereits erfolgreich geklont werden. Dabei ergab sich für den NK1 –Rezeptor in jeder Spezies immer ein Protein von 407 Aminosäuren (AS). Für den menschlichen NK2 – Rezeptor waren es 398 AS und der NK3 – Rezeptor stellte sich innerhalb jeder Spezies mit der längsten Aminosäurenkette dar (465 AS beim Menschen) (Almeida et al., 2004).

Es konnte gezeigt werden, dass die mRNA für den menschlichen NK3 Rezeptor vorwiegend im zentralen Nervensystem exprimiert wird (Buell et al., 1992; Langlois et al., 2001). Sie wurden hauptsächlich in kortikalen Regionen vorgefunden, einschließlich des frontalen, parietalen und cingulären Cortex, verschiedenen Kernen der Amygdala, dem Hippocampus, dem basalen Vorderhirn und Strukturen im Mittelhirn wie der Substantia nigra (SN), dem Ventralen Tegmentum (VTA) und den Raphe Kernen (Langlois et al., 2001; Seabrook et al., 1995; Stoessl, 1994). Außerdem konnte gezeigt werden, dass sie im basalen Vorderhirn in GABAergen Neuronen präsent sind, die zum frontalen Cortex projizieren, sowie in cholinergen Neuronen, die zum motorischen und sensomotorischen Cortex ziehen (Furuta et al., 2004).

Neurokinin Rezeptoren werden, von Tachykininen gebunden (Almeida et. al., 2004). NKB ist am NK3 Rezeptor der potenteste Agonist, während er am NK1 Rezeptor nur wenig effektiv ist (Mussap et al., 1993). Senktide ist ein höchst selektiver und potenter Agonist am NK3 Rezeptor und wurde mehrfach eingesetzt, um die Rolle des NK3 Rezeptors und der NK3 Antagonisten zu studieren (Langlois et al., 2001).

Die spezifischen Bindungsstellen für NKB sind in der C-terminalen Region des NK3-Rezeptors lokalisiert, um den C-Terminus von EL 3 und TM VII. Im Gegensatz dazu bindet der selektive Agonist Senktide im Bereich zwischen TM III, TM IV und EL2 (Gether et al., 1993). (Siehe Abb. 2, S.31)

Studien über die Funktion und Pharmakologie von NK3 Rezeptoren haben sich hinsichtlich verschiedener Aspekte als kompliziert erwiesen. Eine der Schwierigkeiten ist die variierende Verteilung der NK3 Rezeptoren bei den Tiermodellen mit Mäusen (Massi et al., 2000) sowie zwischen diesen Modellen und Modellen mit Primaten (Nagano et al., 2006). Weiterhin zeigt die Pharmakologie kleiner Molekülantagonisten auch Unterschiede innerhalb einer Spezies.

Im Allgemeinen zeigen Tachykinin Rezeptor Antagonisten entweder Selektivität für NK3 Rezeptoren von Ratten und Mäusen oder Meerschweinchen und Wüstenrennmäusen (Emonds-Alt et al., 2002).

Orthologe Gene für das humane TACR3 Gen konnten im Hund (*Canis familiaris*), der Kuh (*Bos taurus*), der Ratte (*Rattus norvegicus*), der Maus (*Mus musculus*), im Huhn (*Gallus gallus*), im Zebrafisch (*Danio rerio*), der Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*), dem Wurm

(*Caenorhabditis elegans*) und der afrikanischen Malariamücke (*Anopheles gambiae*) gefunden werden (Weizmann, 2009).

Studien zu kognitiven Fähigkeiten im Zusammenhang mit dem TACR3 Gen sind bisher nur rar, jedoch verdeutlichen verschiedene Studien wichtige Interaktionen des NK3 Rezeptors mit Transmittersystemen, die in vielfältiger Art und Weise in Assoziation mit Kognition und psychiatrischen Erkrankungen stehen.

### TACR3 im Zusammenhang mit Kognition

Um die physiologische Funktion des NK3-Rezeptors zu studieren, wurde eine Gruppe von NK3 knock-out Mäusen generiert, die gemeinsam mit Mäusen vom Wildtyp verschiedene Aufgaben bewältigen mussten, um dann in den einzelnen Kategorien miteinander verglichen werden zu können. In unterschiedlichen Prüfungen, wie zum Beispiel der spontanen Bewegungsaktivität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen knock-out und Wildtyp Mäusen.

In den sich anschließenden Kognitionstests zeigten die knock-out Mäuse jedoch Defizite im Vergleich zum Wildtyp. Nach Durchführung zahlreicher verschiedener Untertests wird vermutet, dass der NK3-Rezeptor bei Mäusen eine Rolle im Bereich Lernen und Gedächtnis spielt (Siuciak et al., 2007).

### NK3 Rezeptoren und Interaktionen mit Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, Acetylcholin und GABAergen Neuronen:

Das NK3 Rezeptorsystem wurde in psychopharmakologischen Studien bezüglich seiner Interaktionen und Einflüsse auf das zentrale Nervensystem untersucht (Massi et al., 2000). Die Lokalisation der Tachykinin Neuropeptide mit ihren Rezeptoren (NK1, NK2, NK3) in Gehirnregionen, die mit Stressmechanismen, Stimmung und Angstverhalten sowie emotionalen Verhaltensweisen assoziiert sind, ist eng verknüpft mit Interaktionen zu anderen Transmittersystemen wie dem dopaminergen, noradrenergen und serotonergen System (Ebner et al., 2009).

Das dopaminerge System ist neben seiner Funktion im Bereich der motorischen Aktivität auch an der Regulation verschiedener kognitiver Areale beteiligt (Previc, 1999). Exemplarisch konnten Laszlovsky et al. eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten mit dem Einsatz eines DRD3 – Antagonisten an Ratten zeigen (Laszlovsky et al., 2009).

Neurochemische Untersuchungen belegten, dass über eine Aktivierung des NK3 Rezeptors (z.B. durch die Verabreichung des Agonisten Senktide) eine Steigerung der Dopaminausschüttung in den Nucleus accumbens sowie präfrontalen Cortex und Striatum in vivo beim Meerschweinchen möglich ist (Marco et al., 1998; Nalivaiko et al., 1997).

Eine Zunahme der verstärkten striatalen Dopaminfreisetzung nach NK3 Rezeptor Agonisten Interaktion war auch in Verhaltensstudien mit zunehmendem Bewegungsdrang und Schnüffelftrieb feststellbar (Stoessl et al., 1991).



Auch über die zunehmende lokomotorische Aktivität bei systemischer Gabe von Senktide wurde berichtet (Emonds-Alt et al., 2002). Die Ergebnisse lassen eine Potenzierung der dopaminergen Neuromodulation über Interaktionen am NK3 Rezeptor vermuten.

Senktide löste bei der Ratte in Dosen von 0.1-1.0mg/kg subcutan Gähnen, kauende Mundbewegungen und sexuelle Erregungen aus (Stoessl et al., 1988). Diese Reaktionen konnten signifikant von dem peripheren und zentralen Muskarin Antagonisten Scopolamin gehemmt werden, weder jedoch von dem peripheren Muskarin Antagonisten N-Methylscopolamin, noch von Haloperidol (D2 Antagonisten) (Stoessl et al., 1988).

Auch bei dem muscarinergen und möglicherweise nicotinerg cholinergen System konnte eine Interaktion mit dem NK3 Rezeptorsystem nachgewiesen werden. Bei systemischer Gabe von Senktide zeigte sich eine dosisabhängige Zunahme der Acetylcholinfreisetzung im Hippocampus; durch Vorbehandlung mit dem NK3 Antagonisten SSR146977 konnte dieser Effekt ausgeschaltet werden (Emonds-Alt et al., 2002).

Die lokale Applikation von NK3 Rezeptor Agonisten im septalen Bereich der cholinergen Zellkörper erhöhte deutlich die extrazelluläre Acetylcholin Konzentration im gesamten Hippocampus (Emonds-Alt et al., 2002; Marco et al., 1998).

Die Stimulation von NK3 Rezeptoren kann demnach hemmende oder erregende Effekte auf kortikale und hippocampale pyramidale Neurone verursachen, die eine wichtige Rolle für die Kognition spielen (Furuta et al., 2006; Harrison, 1999). Interessanterweise postulierte Furuta in seiner Arbeit, dass NKB produzierende Neurone sowie NK3 exprimierende basale Vorderhirn Neurone einen zusätzlichen Signalweg in der Kortiko – Basalganglienschleife bilden, der den gemeinsamen Ausgangspunkt der Basalganglien umgeht und vielmehr direkt kontrollierend und modulierend auf kortikale Aktivitäten einwirkt (Furuta et al., 2006).

Serotoninerge Zellverbände bilden über den gesamten Hirnstamm verteilt die Formation der Raphekerne und projizieren in das gesamte ZNS mit Schwerpunkt limbisches System und Rückenmark, wobei Interaktionen zu den anderen Neuromodulatoren (Noradrenalin, Dopamin, Acetylcholin) ein funktionelles Zusammenwirken ermöglichen. Während Serotonin und Dopamin die Acetylcholinfreisetzung im basalen Vorderhirn beeinflussen können, scheint Serotonin die Dopaminfunktion und -freisetzung sowohl positiv als auch negativ anpassen zu können (in erster Linie über die Modulation der Dopaminspiegel im Kortex) (Uddén et al.



2010). Die Freisetzung von 5-HT durch Stimulation des NK3 Rezeptors sowie eine mögliche Hemmung durch selektive Antagonisten konnte gezeigt werden (Meltzer et al., 2006).

Aufgrund der Assoziation serotoninerger Neurone mit kognitiven Fähigkeiten sowie der Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen sind die 5-HT-Rezeptoren Ansatzpunkt medikamentöser Therapie, wobei hier exemplarisch die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) genannt seien (Cifariello, 2008).

Intracerebroventriculär oder direkt in den Bereich der Raphe gespritzt, löste Senktide ein „Serotonin Syndrom“ mit zuckendem Kopf und zitternden Vorderpfoten aus (Stoessl et al., 1988). Diese Aktivierung der Raphe Kerne scheint hierbei ein indirekter Effekt auf lokale glutamaterge Schaltungen zu sein (Liu et al., 2002).

Eine signifikante GABA Freisetzung wurde auch beobachtet, wenn striatale Anteile vom NK3 Rezeptor Agonisten Senktide eingefordert wurden; ein Effekt, der vom NK3 Rezeptor Antagonisten Osanetant blockiert werden konnte (Furuta et al., 2004).

Es konnte gezeigt werden, dass eine Aktivierung des NK3 Rezeptors zu einer Aktivierung und Freisetzung der biogenen Amine Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, GABA und Acetylcholin führt. Der Nettoeffekt wird vermutlich von den basalen und stimulierten Werten dieser Amine in den spezifischen Bereichen des Gehirns abhängen und individuell variieren (Meltzer et al., 2006).

### TACR3 im Zusammenhang mit Schizophrenie

NK3 - Rezeptoren befinden sich im ventralen Tegmentum in dopaminergen und nicht-dopaminergen Neuronen (Chen et al., 1998; Lessard et al., 2007).

Die Verteilung der NK3-Rezeptoren im Vorderhirn und den Basalganglien im ZNS zusammen mit dem modulierenden Einfluss auf die monoaminerge Neurotransmission führte zu der Hypothese, dass NK3-Rezeptor-Antagonisten vermutlich einen therapeutischen Effekt auf psychiatrische Erkrankungen ausüben können (Dawson et al., 2008). Die verstärkte Dopaminfreisetzung stimmt mit der Kopplung von NK3-Rezeptoren und der abnormen Aktivität von dopaminergen Neuronen im ventralen Tegmentum bei der Schizophrenie überein (Regoli et al., 1994; Farde, 1997).

Insbesondere der NK3 - Rezeptor scheint vielversprechend und ist für die pharmazeutische Forschung von großem Interesse (Dawson u. Smith, 2010), da mit einem verbesserten

Nebenwirkungsprofil bei breiter antipsychotischer Wirkung zu rechnen ist. Die Ergebnisse einer Schizophrenie Metastudie mit dem NK3 Antagonisten Osanetant zeigten gute Ergebnisse in Hinblick auf sein klinisches Potential (Simonsen et al., 2010).

In einigen Fällen, zum Beispiel bei Patienten mit chronischer Schizophrenie mit vorwiegend kognitiver und negativer Symptomatik mag eine verstärkte Freisetzung von kortikalem oder hippocampalen Dopamin, Norepinephrin oder Acetylcholin vorteilhaft sein. Bei Patienten mit akuten Episoden kann eine vermehrte Freisetzung von Dopamin im limbischen System jedoch auch schaden. In diesem Falle könnte vom Einsatz NK3-antagonistischer Medikamente wie Osanetant oder Talnetant eine verminderte Freisetzung von Dopamin in ventralen und dorsalen striatalen Regionen erwartet werden, wodurch ein positiver Effekt auf die Psychose ausgeübt werden sollte (Meltzer et al., 2006).

Eine japanische Studie untersuchte einzelne SNPs des TACR3 Gens hinsichtlich einer Assoziation zur Entwicklung von Schizophrenie in der japanischen Bevölkerung. Tierstudien hatten gezeigt, dass die Stimulation des NK3 Rezeptors durch Agonisten zu einer übermäßigen Freisetzung von Dopamin im ventralen und dorsalen Striatum sowie präfrontalen kortikalen Regionen führte. Daten von klinischen Studien, bei denen NK3–Rezeptorantagonisten zur Behandlung der Schizophrenie eingesetzt wurden, zeigten eine signifikante Verbesserung in der Positivsymptomatik.

Im Rahmen der durchgeführten Assoziationsstudie des TACR3 Gens in der japanischen Bevölkerung wurden die Genotypisierung von neun SNPs von 384 schizophrenen Patienten und einer Kontrollgruppe durchgeführt. Es konnte jedoch keine signifikante Assoziation zwischen der Schizophrenie und den untersuchten SNPs beobachtet werden (Saito et al., 2008).

### Klinische Anwendung von NK3 Antagonisten:

Osanetant ist ein selektiver NK3 Rezeptor Antagonist, von dem gezeigt wurde, dass er den selektiven NK3 Agonisten Senktide hemmen kann, um *in vivo* und *in vitro* die dopaminerge Funktion im Vorderhirn zu verstärken (Emonds-Alt et al., 2002). Osanetant war eine von vier Verbindungen, die mit Haloperidol und einem Placebo in einer sechswöchigen, randomisierten, doppelblinden Studie mit kürzlich hospitalisierten, akut psychotischen Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffectiven Störungen verglichen wurde (Meltzer et al., 2004). Zusammen mit Osanetant wurden drei weitere Medikamente untersucht: der 5-HT<sub>2A/C</sub> Antago-

nist (SR46349B), ein zentraler Cannabinoid (CB1) Antagonist (SR141716) und ein Neurotensin (NTS1) Antagonist (SR48692). Insgesamt wurden 481 Patienten zufällig dem Placebo oder dem Haloperidol (N=98 pro Gruppe) oder einer der vier anderen Verbindungen (N=69-74) zugeteilt. Die Dosis von Osanetant betrug 200mg/Tag. Haloperidol und Osanetant, jedoch nicht der Neurotensin Agonist oder CB1 Antagonist, unterschieden sich von dem Placebo. Die mit Haloperidol und Osanetant behandelte Gruppe zeigte nach sechs Wochen eine signifikante Verbesserung in der gesamten Psychopathologie, der positiven Symptomatik und im klinischen Gesamtbild.

Das Ansprechen von Osanetant korrelierte mit dem Plasmagehalt, was vermuten ließ, dass höhere Dosen von Osanetant oder einem anderen NK3 Antagonisten mit besserer Bioverfügbarkeit effektiver sein könnten, als bisher in dieser Studie gesehen wurde.

Für Osanetant wurde weiterhin über eine Ineffektivität in Placebo kontrollierten Studien an Patienten mit Panikstörungen berichtet (Kronenberg et al., 2005).

Auch der NK3 Rezeptor Antagonist Talnetant wurde im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild Schizophrenie getestet. Es konnte gezeigt werden, dass effektiv eine Verbesserung der Positivsymptomatik und möglicherweise der Kognition bei einem kleinen Patientenkollektiv (20 Patienten) bewirkt werden konnte, ohne dabei Nebenwirkungen wie extrapyramidale Störungen, einen Anstieg des Plasmaprolaktinspiegels oder eine Gewichtszunahme zu verursachen (Meltzer et al., 2006).

Das Fehlen von signifikanten Nebenwirkungen und die Fähigkeit der kortikalen Dopaminmodulation, die eine Verbesserung der Kognition und möglicherweise der negativen Symptome vermuten lässt, macht eine supportive Therapie sinnvoll (Meltzer et al., 2006).

Interessanterweise haben präklinische Studien gezeigt, dass der NK3 Rezeptor neben der Schizophrenie darüber hinaus viel versprechender Ansatzpunkt für andere Krankheiten des ZNS sein kann. So wurden NK3-Rezeptor-Antagonisten auch in Studien im Zusammenhang mit Major Depression, Panikattacken und Morbus Parkinson eingesetzt.

### TACR3 im Zusammenhang mit Sucht und Abhängigkeit

Die Verabreichung von NK3 Rezeptor Agonisten bewies in pharmakologischen Studien eine verminderte Alkoholresorption und einen beruhigenden Effekt auf Kokain induzierte Verhaltensweisen. Auch bei Ratten, die Senktide, einen selektiven NK3 Rezeptoragonisten, verab-

reicht bekamen, wurde die Alkoholresorption ohne Beeinflussung des Wasser- oder Nahrungshaushaltes verhindert (Ciccocioppo et al., 1994). In einer Studie an Pinseläffchen verstärkte wiederum die Gabe von Senktide auf der einen Seite die durch Kokain induzierte Bewegungsaktivität und reduzierte andererseits aber andere durch Kokain beeinflusste Verhaltensweisen (De Souza Silva et al., 2006).

Geprüft wurde der Zusammenhang zwischen bestimmten SNPs im TACR3 Gen und Alkohol- bzw. Kokainabhängigkeit. Insgesamt wurden 30 SNPs des TACR3 Gens genotypisiert und 219 europäisch/amerikanische alkoholabhängige Familien analysiert. Später folgten weitere Analysen in Bezug auf einen Zusammenhang zwischen der SNPs und Kokainabhängigkeit. Insgesamt 7 der 9 SNPs in der 3' Region des TACR3 zeigten einen signifikanten Zusammenhang in Bezug auf die Alkoholabhängigkeit).

In Zusammenschau der vorliegenden Daten spielt das TACR3 Gen mit seiner vorwiegenden Expression im zentralen Nervensystem und seinen Interaktionen mit diversen Transmittersystemen eine wichtige Rolle im Bereich Kognition. Anhand von Tiermodellen konnte in Kognitionstests die Assoziation des NK3 Rezeptors zu den Bereichen Lernen und Gedächtnis gezeigt werden. Hemmende oder erregende Effekte auf kortikale und hippocampale pyramidale Neurone nach Stimulation des NK3 Rezeptors spielen hierbei eine tragende Rolle (Furuta et al., 2006; Harrison, 1999). Über seine transmittermodulierende Funktion ist der NK3 Rezeptor mitunter vielversprechender Ansatzpunkt klinischer Studien im psychiatrischen Bereich.

## 2.6 Fragestellung

Im Hinblick auf die kognitive Epidemiologie gilt es heute als gesichert, dass der Intelligenz umweltbedingte und genetische Einflüsse zu Grunde liegen (Deary et al., 2007). Assoziationsstudien stellen eine Möglichkeit dar, um auf molekulargenetischer Ebene nach Suszeptibilitätsgenen mit kleinen Effekten und komplexen Eigenschaften wie Kognition bzw. Intelligenz zu suchen.

NK3 Rezeptoren sind vorwiegend im zentralen Nervensystem und im Rückenmark lokalisiert (Langlois et al., 2001). Ihre Stimulation kann hemmende oder erregende Effekte auf kortikale und hippocampale pyramidale Neurone verursachen, die eine wichtige Rolle für die Kognition spielen (Furuta et al., 2006; Harrison, 1999).

In Tierstudien konnte die Rolle des TACR3 Gens in Bezug auf Kognition bereits gezeigt werden (Siuciak et al., 2007). Die getesteten *knock-out* Mäuse unterlagen in verschiedenen Kognitionsprüfungen der Vergleichsgruppe der Wildtyp Mäuse, während sich in anderen Kategorien keine signifikanten Unterschiede zeigten. Die Rolle des NK3 Rezeptors im Bereich Lernen und Gedächtnis konnte hier belegt werden (Siuciak et al., 2007).

Ziel der vorliegenden Studie ist es, Zusammenhänge zwischen den Polymorphismen des TACR3 Gens rs11935705 und rs17033903 und erbrachten kognitiven Leistungen in einer gesunden deutschen Population zu untersuchen. Hierzu wurden Allel- und Genotypfrequenzen der Probanden bestimmt und Assoziationen zu verschiedenen kognitiven Leistungen im Rahmen eines Intelligenztests, dem HAWIE-R, überprüft.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studienmodell**

#### **3.1.1 Beschreibung der Stichprobe**

Die Gesamtstichprobe bestand insgesamt aus 485 gesunden Probanden, die zwischen 20 und 72 Jahren alt waren und aus dem Großraum München stammten. Das durchschnittliche Alter lag bei 42,2 Jahren (SD 14,6). Alle Teilnehmer erfüllten die unten aufgeführten Voraussetzungen, um an der Studie teilnehmen zu können. In der Geschlechtsverteilung zeigte sich ein relativ ausgeglichenes Verhältnis mit 220 männlichen Probanden (45,4%) und 265 weiblichen Probanden (54,6%).

Zusätzlich wurden Daten zur Schullaufbahn erhoben, um hier mögliche beeinflussende Faktoren detektieren zu können. Dabei wiesen 96 Probanden (19,8%) einen Hauptschulabschluß, 159 Probanden (32,8%) einen Realschulabschluß und die Mehrzahl mit 230 Teilnehmern (47,4%) eine Allgemeine Hochschulreife auf.

#### **3.1.2 Vorbedingungen der Studiendurchführung**

Die Teilnahme an der Studie erfolgte auf freiwilliger Basis. Alle Probanden wurden vor Beginn über die Zielsetzung der Studie und die streng anonymisierte Verwendung erhobener Daten aufgeklärt. Von jedem Teilnehmer wurde vor Beginn der Studiendurchführung eine unterschriebene Einverständniserklärung eingeholt.

#### **3.1.3 Rekrutierung der Studienteilnehmer**

Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte über einen Stufenplan. Eingeschlossen wurden nur deutschstämmige Einwohner, deren Eltern und Großeltern ebenfalls aus Deutschland stammten. Über das Einwohnermeldeamt wurden Bürger des Großraums München zufällig ausgewählt und postalisch kontaktiert. Das Schreiben beinhaltete eine Kurzinformation über das

Studienziel und eine Einladung zur Teilnahme. Falls eine positive Rückantwort folgte, wurde im nächsten Schritt ein standardisiertes Telefonscreening durchgeführt, um studienrelevante Erkrankungen oder Ausschlusskriterien zu erfassen. Hierbei wurde nach früherer und aktueller Medikamenten- und Drogeneinnahme sowie Alkoholabhängigkeit gefragt.

Desweiteren wurden psychiatrische, neurologische oder psychische Erkrankungen der Person selbst oder deren Angehöriger 1. Grades erfragt, sowie Suizidversuche und studienrelevante somatische Erkrankungen ausgeschlossen. Explizit wurden am Telefon depressive und manische Phasen, Angststörungen, Essprobleme, Gehirnrisiken, Psychiatrieaufenthalte, stationäre oder ambulante neurologische Aufenthalte abgeklärt, die einen Ausschluss des Probanden bedeutet hätten.

Falls keine relevanten Vorerkrankungen oder Fakten für einen Ausschluss des Probanden sprachen, wurde diesem nun im nächsten Schritt ein ausführlicher schriftlicher Anamnesebogen zugesandt. In diesem wurde der Proband zu seiner eigenen Person und zu seinen blutsverwandten Angehörigen bis 3. Grades detailliert befragt. Zum einen wurden allgemeine Daten wie Abstammung, Größe, Gewicht, Händigkeit, Familienstand und Schullaufbahn abgefragt, zum anderen sollte der Teilnehmer Auskunft geben über somatische Vorerkrankungen, psychiatrische und psychische Erkrankungen und Behandlungen, Suizidversuche, Alkohol-, Drogen- und Rauchverhalten. Das ganze Spektrum der Fragen wurde auch in Bezug auf die Familienmitglieder gestellt.

## 3.2. Neuropsychologische Testverfahren

Falls nach Auswertung des Anamnesebogens die Studienkriterien erfüllt waren, wurde der Proband zu einem ausführlichen Interview in die Klinik eingeladen. Alle Tests fanden in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in München statt. Falls sich im Rahmen des Interviews ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie ergab, wurde der Proband zu diesem Zeitpunkt ausgeschlossen.

Die Durchführung der Tests erfolgte standardisiert und enthielt folgende Elemente:

Körperliche Untersuchung, *Mini-Mental-State-Test*, Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991, Strukturiertes klinisches Interview I/II, *Family History Assessment Module* (FHAM) und Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar.

### 3.2.1 Körperliche Untersuchung

Zu Beginn des klinischen Interviews erfolgte eine kurze körperliche Untersuchung, um mögliche studienrelevante somatische oder neurologische Erkrankungen auszuschließen. Überprüft wurde das grobe Hörvermögen, Hirnnerven und Reflexe, sowie die Motorik und Koordination mittels verschiedener Geh- und Zeigerversuche.

### 3.2.2 Mini-Mental-State-Test

Der *Mini-Mental-State-Test* wurde bei allen Personen die 60 Jahre und älter waren durchgeführt. Dieser 1975 von Folstein und Kollegen entwickelte Test dient zur Ergänzung im Screening kognitiver Störungen (Folstein et al., 1975) und dauert in der Durchführung in der Regel knapp 10 Minuten. Es werden zentrale kognitive Fähigkeiten wie Merk- und Erinnerungsfähigkeit, zeitliche und räumliche Orientierung, Sprachverständnis, Aufmerksamkeit, Rechnen, Zeichnen und Lesen überprüft (Stoppe, 1997). Die 30 zu bewältigenden Aufgaben werden bei richtiger Beantwortung jeweils mit einem Punkt bewertet und später aufsummiert. Lag die erreichte Punktschme unter 26 von maximal 30, wurde der Proband von der Studie ausgeschlossen. Ein erreichter Punktwert unter 20 spricht gewöhnlich für den Verlust kognitiver Fähigkeiten.



### **3.2.3 Strukturiertes klinisches Interview I/II**

Im nächsten Schritt wurde das Strukturierte Klinische Interview (SKID) zur Erfassung und Diagnostik psychischer Syndrome und Störungen, wie sie im *Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders* (DSM-IV) auf der Achse I und II definiert werden, durchgeführt (Wittchen et al., 1997). SKID I ist ein semistrukturiertes klinisches Interview, mit dem die Sektionen affektive Syndrome, psychotische und assoziierte Symptome, psychotische und affektive Störungen, Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, Angst- und Essstörungen, somatoforme Störungen, Anpassungsstörungen und optionale Störungen erfasst werden.

Mit dem SKID II können Persönlichkeitsstörungen diagnostiziert werden, die auf Achse II codiert sind. Die Zuordnung zu zwanghaften, dependenten, antisozialen, histrionischen, depressiven, paranoiden, negativistischen, schizotypischen, schizoiden, selbstunsicheren, oder narzisstischen Persönlichkeitsstörungen wurde hiermit möglich. Weiterhin wurden die Probanden zu psychosozialen und umgebungsbedingten Problemen (Achse IV nach DSM-IV), sowie der globalen Leistungsfähigkeit (Achse V nach DSM-IV) befragt.

### **3.2.4 Family History Assessment Module**

Psychiatrische Diagnosen und Auffälligkeiten von Verwandten ersten bis vierten Grades wurden im Family History Assessment Module (Rice et al., 1995) abgeklärt. Darin wurden mitunter Alkohol- und Drogenmissbrauch, Abhängigkeiten, Suizidalität und Depression, sowie Manie, Schizophrenie und antisoziale Persönlichkeit abgefragt. Hereditäre Erkrankungen innerhalb der Verwandtschaft sollten hier ausgeschlossen werden.

### **3.2.5 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar**

Zum Abschluss des Interviews erfolgte die Befragung anhand des Leipziger Ereignis- und Belastungsinventars (LEBI) (Richter u. Guthke, 1996). Hierbei handelte es sich um eine retrospektive Erfassung von Lebensereignissen oder –belastungen, wobei der Interviewer gegebenenfalls auch ergänzende Zusatzfragen stellen konnte. Die Struktur des LEBI setzt sich aus zwei Teilen zusammen. Der erste Teil besteht aus 50 beschriebenen Lebensereignissen und Lebensbelastungen für Personen im Alter von 18 bis 60 Jahren. Zusätzlich existiert ein Ab-

schnitt für Studierende, der 10 Items umfasst. Der Proband soll für ihn zutreffende Ereignisse benennen und nach seinem persönlichen Empfinden bewerten.

Der zweite Teil enthält 16 Lebensziele und Wertorientierungen, die der Proband nach den Kriterien „sehr wichtig“ bis „weniger wichtig“ einzuordnen hat. Über den Zusammenhang zwischen den kritischen Lebensereignissen und den als wichtig eingestuften Lebenszielen wurden schließlich Belastungswerte errechnet.

Individuelle Informationen über Belastungen durch kritische Lebensereignisse sowie erste Hinweise auf eine möglicherweise erfolgte Bewältigung werden in diesem Interview gegeben (Richter u. Guthke, 1996).

### **3.2.6 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991**

Im Anschluss folgte die Durchführung des HAWIE-R, ein Intelligenztest, der in der deutschen Version das erste Mal im Jahre 1956 erschien und konzipiert wurde für die Individualdiagnostik der Altersgruppen 16 – 74 Jahre, mit dem Ziel der Einschätzung des individuellen geistigen Entwicklungsstandes. In dieser Studie wurde der HAWIE-R, eine überarbeitete Revision von 1991 verwendet.

Der zeitliche Rahmen einer Einzeltestung betrug je nach Schnelligkeit des Probanden zwischen 90 und 120 Minuten. Es war stets Aufgabe des Untersuchers, eine ruhige, störungsfreie Atmosphäre zu schaffen und präzise Testanweisungen zu geben. Eine Professionalität im Umgang mit den Regeln und Anweisungen des Tests war hierbei obligat.

Die Auswertung der Testergebnisse und die Festlegung der individuellen IQ Punkte sowohl des Gesamt- wie auch der Untertests erfolgten nach dem Manual von Tewes aus dem Jahre 1994 (Wechsler, 1964).

Der Test setzt sich aus zwei Bestandteilen zusammen: dem Verbal- und dem Handlungsteil (Tabelle 1, vgl. S.45). Während der Verbalteil sechs Untertests umfasst und zur Beurteilung der sprachlichen Intelligenz dient, beinhaltet der Handlungsteil fünf Untertests zur Beurteilung der praktischen Intelligenz. Entsprechend können IQ – Punkte separat für beide Teile vergeben werden.

Tabelle 1: Gliederung des HAWIE-R in seine Untertests

<b>Hamburg-Wechsler-Intelligenztest-Revision</b>	
<b>Verbalteil</b>	<b>Handlungsteil</b>
Allgemeines Wissen	Bilderergänzen
Zahlennachsprechen	Bilderordnen
Wortschatztest	Mosaiktest
Rechnerisches Denken	Figurenlegen
Allgemeines Verständnis	Zahlen-Symbol-Test
Gemeinsamkeiten finden	

Die Fragen werden dem Probanden abwechselnd aus dem Verbal – und Handlungsteil gestellt. In jedem Untertest steigert sich der Schwierigkeitsgrad mit zunehmendem Verlauf. Für einige Untertests sind bestimmte Zeitlimits und Abbruchkriterien vorgegeben, die vom Interviewer genau zu befolgen sind.

### Der Verbalteil des HAWIE-R

#### *Allgemeines Wissen*

Der Untertest zum Allgemeinen Wissen beinhaltet 24 Fragen, die überprüfen, wieviel sich ein Durchschnittsmensch mit durchschnittlichen Bildungsmöglichkeiten selbst aneignen kann (Matarazzo, 1982). Es werden kulturelle Erfahrungen und Aufgeschlossenheit des Individuums gegenüber der Umwelt widerspiegelt (Zimmerman et al., 1973). Abbruchkriterium sind fünf falsch oder nicht beantwortete Fragen, wobei es keine zeitliche Begrenzung gibt. Da davon ausgegangen wurde, dass die Lösung der Aufgaben in diesem Bereich auch vom individuellen Wortschatzumfang abhängt, wurde darauf geachtet, von schwierigen Aufgabenkonstruktionen abzusehen. Pro gelöster Aufgabe kann 1 Punkt erreicht werden.

#### *Zahlennachsprechen*

Beim Zahlennachsprechen sollen von dem Probanden im Verlauf immer länger werdende Zahlenreihen nachgesprochen werden. Dabei untergliedert sich diese Aufgabe in zwei Untertests, wobei in dem einen Zahlen vorwärts, in dem anderen Zahlen rückwärts nachgesprochen

werden sollen. Pro Aufgabe gibt es zwei Durchgänge, wobei abgebrochen wird, wenn beide Durchgänge falsch nachgesprochen werden. Dieser Test scheint für die intellektuelle Leistungsfähigkeit nur von geringer Bedeutung, weist aber bei Leistungsausfällen eine hohe klinische Relevanz auf, da Probanden mit hirnorganischen oder anderen speziellen Defiziten in diesem Test meist schlecht abschneiden (Matarazzo, 1982).

#### *Wortschatztest*

Im Wortschatztest soll der Proband die Bedeutung von insgesamt 32 verschiedenen Begriffen erklären. Diese steigern sich in der Reihenfolge in ihrem Schwierigkeitsgrad. Es gibt keine Zeitbegrenzung und als Abbruchkriterium gelten fünf falsch oder nicht beantwortete Fragen. Der Wortschatztest ist ein gutes Maß der allgemeinen Intelligenz, und ist weitgehend unabhängig vom Lebensalter. Es wird die Lernfähigkeit und Informationsbreite an dem Bestand sprachlicher Kenntnisse überprüft (Matarazzo, 1982).

#### *Rechnerisches Denken*

Ein gutes Maß für die geistige Beweglichkeit (Wechsler, 1939) und allgemeine Intelligenz (Matarazzo, 1982) stellt der Untertest rechnerisches Denken dar. Der Testleiter stellt insgesamt 14 Rechenaufgaben unterschiedlicher Schweregrade, die in vorgegebener Zeit zu lösen sind. Werden drei Aufgaben in Folge falsch beantwortet, wird der Test abgebrochen.

Die Leistung in diesem Test ist stark abhängig von der schulischen und beruflichen Vorbildung (Matarazzo, 1982) und erfasst vor allem das Konzentrationsvermögen (Rapaport, 1953).

#### *Allgemeines Verständnis*

Der Test zum Allgemeinen Verständnis soll die Fähigkeit zum logischen Denken erfassen, und unterscheidet dabei oberflächliche von differenzierten Antworten (Wechsler, 1939). Dem Probanden werden insgesamt 13 Fragen aus unterschiedlichen Lebensbereichen zum allgemeinen Verständnis gestellt. Dabei ist oft eine Antwort ausreichend, zum Teil müssen aber auch zwei unterschiedliche Antworten gegeben werden.

Abbruchkriterium sind vier falsche oder nicht beantwortete Fragen. Insgesamt erfasse dieser Untertest die generelle Fähigkeit, Erfahrungen zu verwerten (Matarazzo, 1982).

#### *Gemeinsamkeiten finden*

Der Untertest Gemeinsamkeiten finden soll Auskunft geben über die logische Struktur von Denkprozessen (Matarazzo, 1982) und erlaubt die Unterscheidung zwischen wesentlichen und

oberflächlichen Denkprozessen (Tewes, 1994). Bei 16 Wortpaaren soll die zugrunde liegende Gemeinsamkeit erkannt werden.

Je nach Antwort werden zwischen 0 und 2 Punkte vergeben. Bei vier falsch oder nicht beantworteten Fragen wird der Test abgebrochen.

#### Der Handlungsteil des HAWIE-R

##### *Bilderergänzen*

Im Untertest Bilderergänzen wird die Fähigkeit getestet, anhand von visuellen Vorlagen wesentliche von unwesentlichen Details zu differenzieren. Dem Probanden werden insgesamt 17 Bildvorlagen gezeigt, auf denen jeweils ein wichtiges Detail fehlt. Als Abbruchkriterium gelten 3 nicht oder falsch beantwortete Fragen oder ein Überschreiten des Zeitlimits von 20 Sekunden. Das Ergebnis des Tests ist auch abhängig von der Vertrautheit des abgebildeten Gegenstandes (Matarazzo, 1982).

##### *Bilderordnen*

Der Untertest Bilderordnen ist ein Maß für die Fähigkeit komplexe Situationen zu erfassen und zu bewältigen und gleichzeitig Messinstrument für Aspekte der sozialen Intelligenz (Matarazzo, 1982). Insgesamt werden dem Probanden 10 Bildserien, bestehend aus 3 bis zu 6 Bildern, vorgelegt, in denen die Reihenfolge durcheinander geraten ist. Je nachdem, um welche Bilderserie es sich handelt, besteht eine Zeitbegrenzung von 60, 90, oder 120 Sekunden und ein Abbruchkriterium bei 4 nicht gelösten Aufgaben in Folge. Für die richtige Beantwortung der ersten Bilderserie kann es maximal 2 Punkte geben, für die restlichen maximal 6, wobei es für einige Bildserien mehrere Lösungsmöglichkeiten gibt.

##### *Mosaiktest*

Die Wahrnehmung von Formen und deren Analyse, sowie die Zerlegung in einzelne Komponenten ist Bestandteil des Mosaiktests (Matarazzo, 1982). Dem Probanden werden anfangs 4, später 9 identische Würfel vorgelegt, mit denen verschiedene vorgegebene Muster nachgebaut werden sollen. Es besteht eine Zeitbegrenzung von 60 bzw. 120 Sekunden für ein Muster, sowie ein Abbruch nach drei Fehlversuchen in Folge. Maximal können 51 Punkte erreicht werden. Wichtige Validität besitzt dieser Test auch in der klinischen Diagnostik, da Patienten mit Hirnschädigung diesen Test anders lösen als gesunde Probanden (Tewes, 1994). Weiterhin wird Auskunft über Belastung unter Zeitdruck gegeben (Doppelt u. Wallace, 1955).

#### *Figurenlegen*

Im Untertest Figurenlegen wird zum einen die Vertrautheit mit Formen erfasst, zum anderen die Fähigkeit, den Bezug von einem Teil zum Ganzen herzustellen, getestet (Matarazzo, 1982). Insgesamt vier Puzzlefiguren, die aus sechs oder sieben Einzelteilen bestehen, sollen innerhalb einer Zeitgrenze von jeweils 120 bzw. 180 Sekunden zusammengebaut werden, wobei maximal 41 Punkte erzielt werden können. Es gibt kein Abbruchkriterium, alle Figuren werden bearbeitet. Zusätzlich kann bei diesem Test beobachtet werden, ob der Proband zielgerichtet arbeitet, bei Erfolglosigkeit schnell aufgibt, und wie seine Wahrnehmungsstruktur aufgebaut ist (Tewes, 1994).

#### *Zahlen-Symbol-Test*

Im Zahlen-Symbol-Test werden vor allem Konzentrationsvermögen und psychomotorische Geschwindigkeit geprüft. Der Proband soll in einem Zeitfenster von 90 Sekunden in einem vorgelegten Zahlenstreifen jeder vorgegebenen Zahl ein bestimmtes Symbol zuordnen. Die Auswertung erfolgt anschließend anhand einer standardisierten Schablone, wobei für jede richtige Zuordnung innerhalb der vorgegebenen Zeit ein Punkt vergeben wird.

Die Leistung in diesem Test ist stark vom Alter abhängig (Tewes, 1994) und Personen, die emotional weniger belastbar sind, schneiden in der Regel schlechter ab (Matarazzo, 1982).

#### Testauswertung

Die Auswertung der Testdurchführung erfolgte nach dem Manual von Tewes (1994).

Alle beschriebenen Untertests erzielten je nach Leistung des Probanden einen bestimmten Punktwert, der in Form von Rohpunktwerten angegeben wurde. Um die Leistung vergleichen zu können, wurden diese Rohpunkte in standardisierte Wertpunkte transformiert, die für alle Gruppen gleich und altersspezifisch waren. Die Transformation der Wertepunkt erfolgte in verschiedene Wertpunkte A und B.

Die Wertpunkte A beschreiben den altersspezifischen Intelligenzquotienten und weisen weiterhin einen Mittelwert von 10 Punkten und eine Standardabweichung von 3 Punkten auf. Diese Werte geben die Abweichungswerte von den Erwartungswerten der Altersgruppe 20-34 Jahre wieder. Um den IQ-Wert berechnen zu können werden die Wertpunkte für jede Altersgruppe spezifisch in IQ-Werte umgerechnet, wobei diese einen Mittelwert von 100 Punkten und eine Standardabweichung von 15 Punkten aufweisen. Die jeweiligen altersspezifischen IQ-Werte werden anhand von Tabellen abgeleitet. Über die Wertpunkte B ist ein Vergleich

der Rohwerte mit bestimmten Referenzgruppen möglich. Als Beispiel seien hier Schulabschluss oder Schullaufbahn erwähnt.

Zur Testauswertung werden Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ bestimmt. Verbal- und Handlungs-IQ werden anhand der Punkte in den jeweiligen Untertests bestimmt, während der Gesamt-IQ nach der Summe der Punkte aller 11 Untertests berechnet wird. Der Gesamt-IQ spiegelt das allgemeine geistige Leistungsvermögen des Individuums wider (Tewes, 1994). Unterschiede im Verbal- und Handlungsteil sind ab einer Differenz von 5,6 Punkten auf dem 5% Niveau signifikant, wobei stets berücksichtigt werden sollte, ob Krankheit, Behinderung oder milieuspezifische Einflüsse im Hintergrund stehen (Tewes, 1994).

### **3.3. Laborteil**

DNA Extraktion, Konzentrationsbestimmung und Genotypisierung wurden nach Standardprotokollen der Arbeitsgruppe durchgeführt.

#### **3.3.1 DNA-Extraktion**

Allen Studienteilnehmern wurde nach Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung venöses Blut abgenommen. Die Anonymisierung der Proben wurde durch eine Kodierung der Teströhrchen gewahrt. Die für die Blutabnahme verwendeten Monovetten enthielten als Zusatz EDTA, um die Gerinnung des Blutes zu verhindern.

Die Extraktion der genomischen DNA erfolgte nach vorgegebener Anleitung aus 5-10ml Blut nach dem QIAamp Blood Maxi Kit (Firma Qiagen, Hilden, Germany). Ziel des ersten Schrittes war die Freisetzung der Nucleinsäuren und die Lyse der Leukozyten. Dazu wurden jeweils 100ml der Blutprobe mit 5000 µl Proteinase K (Qiagen) versetzt. Die Trennung der DNA von anderen Zellbestandteilen wurde durch die dadurch einsetzende Verdauung erreicht.

Zur Lyse der Zellen wurden 12ml Guanidin- HCl- haltiger AL- Puffer hinzugegeben und die Lösung anschließend zwei Minuten auf einem Vortexer durchgemischt. Abschließend erfolgte eine 30 minütige Inkubation der Lösung im Wasserbad bei 70°C unter gleichzeitigem Schütteln, um eine vollständige Lyse zu erreichen.

Für die Adsorption der DNA an die Membran wurde die Lösung mit 10 ml Ethanol (96-100%) versetzt und für zwei Minuten auf dem Vortexer gemischt. Danach wurde das Gemisch auf die Silicamembran aufgetragen und sukzessiv drei Minuten lang bei ca. 500 Umdrehungen pro Minute (rpm) zentrifugiert. Die Salz- und ph-Bedingungen trugen dafür Sorge, dass die Proteinbestandteile und RNA ungebunden blieben, während die DNA an die Silicagelmembran gebunden blieb.

Im nächsten Schritt wurde die Säule mit 5ml salz- und ethanolhaltigem Puffer AW1 gewaschen, um Verunreinigungen von RNA und Proteinen zu entfernen. Die Entfernung der Guanidiumsätze wiederum erfolgte durch Zugabe von 5ml ethanolhaltigem Waschlösungspuffer AW2. Dazu wurde der Puffer auf die Silicagelmembran pipettiert und zentrifugiert.



Die Elution der DNA von der Membran erfolgte im nächsten Schritt unter Zugabe von 1ml AE-Puffer (Tris-Puffer, pH > 9,0). Danach wurde die Membran für fünf Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend genauso lange bei 50000 rpm zentrifugiert. Die nun gewonnene DNA wurde entweder direkt weiterverwendet oder bei - 80°C gelagert.

### 3.3.2 Bestimmung der DNA Konzentration

Um die Konzentration der DNA zu bestimmen wurde die *PicoGreen*- Methode verwendet, bei der ein ultrasensitiver, fluoreszierender Nukleinsäure Farbstoff, das *Quant-iT™ PicoGreen® dsDNA reagent* (Molecular Probes®, Inc.), doppelsträngige DNA bindet.

Der Komplex aus dsDNA und Farbstoff fluoresziert, so dass die DNA Konzentration bestimmt werden kann. Die Intensität der Fluoreszenz ist dabei abhängig von der in der Probe enthaltenen Menge der DNA.

Als Grundlage diente die Vorbereitung der humanen genomischen DNA auf einer 96-*well*-Microplatte (Firma AbGene). Jeweils 100µl von 1x TE Puffer (Tris-EDTA-Puffer: 100 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH- Wert 7,5; Carl Roth GmbH & Co. KG) wurden in die ersten beiden *wells* der Reihen B bis H pipettiert. In die ersten beiden Wells der Reihe 1 wiederum wurden 100µl humaner genomischer DNA (Clontech; 100ng/µl) pipettiert.

Im Anschluss wurde eine Verdünnungsreihe hergestellt: von well A1 wurden 100µl in well B1 transferiert und durch Auf- und Abpipettieren gemischt. Dann erfolgte die Entnahme von 100µl von B1 nach C1. Nach selbigem Schema wurde bis zu dem *well* in Reihe G fortgefahren, so dass mit jeder erneuten Verdünnung eine Halbierung der Konzentration stattfand. Der Referenzwert (1xTE Puffer, 0ng/µl gDNA) konnte aus dem Ansatz in H bestimmt werden. Für die Konzentrationen der gDNA in den Reihen A- H ergaben sich im Folgenden: 100ng/µl; 50ng/µl; 25ng/µl; 12,5ng/µl; 6,25ng/µl; 3,13ng/µl; 1,56ng/µl; 0ng/µl.

Für die weiteren Pipettierungen wurde ein Roboter (*Janus Automated Workstation, Perkin Elmer*) eingesetzt. Im nächsten Schritt wurde die zu bestimmende DNA Lösung in einer 96 *well* Platte (Firma ABgene, Hamburg) mit destilliertem Wasser (5µl DNA und 45µl H<sub>2</sub>O) vor- verdünnt (1:10). In eine 96 *well flat bottom plate* (Firma Greiner, Frickenhausen) wurden dann jeweils 5µl der vorverdünnten DNA zu jeweils 50µl destilliertem Wasser verteilt.

In jedes *well* wurden schließlich 145µl PicoGreen (Verdünnung 1:156 mit destilliertem Wasser) pipettiert. Die Messung der Konzentrationen erfolgte anschließend im Victor 3 Multilabel Counter 1420 (Firma Perkin Elmer, Massachusetts) bei einer Endverdünnung des Pico Greens von 1:200. Um eine ausreichende Durchmischung zu erreichen, wurden die Platten zuvor in ellipsoiden Kreisformen geschüttelt. Die Fluoreszenzanregung erfolgte schließlich bei 485 nm und die Messung der Emissionen bei 535 nm.

Die aktuellen Messwerte wurden automatisch an einen Computer gesendet (Optiplex GX620 Pentium 4 HAT, Dell, Frankfurt).

Anhand der berechneten Konzentrationen führte der Janus Roboter automatisch eine Konzentrationseinstellung auf 50ng/µl durch. Für jeden Probanden betrug das Endvolumen 500µl.

### 3.3.3 Genotypisierung

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Genotypisierung der SNPs rs11935705 und rs17033903 im TACR3 Gen durchgeführt, welches sich auf Chromosom 4q25 befindet. Da beide Polymorphismen im Intronbereich des TACR3 Gens liegen, kommt es zu keinem Aminosäureaustausch (Tabelle 2). Polymorphismus rs11935705 befindet sich in Intron 3 und ist durch einen Austausch von Guanin zu Adenin gekennzeichnet. Bei dem Polymorphismus rs117033903, der sich ebenfalls im Intron 3 befindet, liegt ein Austausch von Thymin zu Cytosin vor.

Tabelle 2: Genotypisierte Polymorphismen im TACR3 Gen

ID	CHROMOSOM	CHROMOSOMALE POSITION	ALLELE	FUNKTION
rs11935705	4q24	104761809	A/G	Intron 3
rs17033903	4q24	104763051	C/T	Intron 3

Die flankierenden Sequenzen der SNPs rs11935705 und rs17033903 wurden der webseite des *National Center for Biotechnology Information* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) entnommen. Um sicher zu gehen, dass nur die Zielregion amplifiziert wurde, wurden die Primer spezifisch entworfen, die in der Region um die zu untersuchenden SNPs lagen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Primersequenzen

ID	PRIMER 1	PRIMER 2	AMPL. LÄNGE
rs11935705	ACGTTGGATGTGTGATCAGAAGACTCGTCC	ACGTTGGATGGAAACACTGAGGAAGTGGAG	131bp
rs17033903	ACGTTGGATGAGGAAGTGCCAAGGATACAG	ACGTTGGATGCAAACCTGCTGGGATTGCAGG	132bp

Die automatisierte Genotypisierung wurde mit dem MassArray MALDI TOF MS (*matrix assisted laser desorption/ionisation time of flight mass spectrometry*) System der Firma Sequenom durchgeführt. Nach der herkömmlichen PCR des SNP und eingefügtem komplementärem massenspezifischem Didesoxynucleotid erfolgt die massenspektrometrische Messung mit Bestimmung der Basensequenz.

Die PCR-Reaktionen wurden im 384er-Format in Mikrotiterplatten durchgeführt, wobei die Pipettierung mit einem Roboter erfolgte, um Fehler durch manuelles Pipettieren zu vermeiden.

In jedes *well* wurden verschiedene Reagenzien vorgelegt und dann jeweils 2,5 µl DNA zugegeben.

- Autoklaviertes  $H_2O$  (1,85µl)
- PCR Puffer mit  $MgCl_2$  (0,625µl)
- $MgCl_2$  (25mM) (0,325µl)
- dNTP Mix (25mM) (0,1µl)
- Primer Mix (jeweils 500nM) (1,0µl)
- Genomische DNA (2,5µl à 5ng/µl)
- Hotstar Taq (5U/µl) (0,1µl)

Mit einem Thermocycler (GeneAmp, PCR System 9700, Applied Biosystems) wurde nun die PCR durchgeführt:

Nach einer initialen Denaturierung der Proben bei 95°C für 5min folgten 45 Zyklen aus:

**Denaturierung:** Erhitzung der Proben auf 95°C für 20s zur Denaturierung der DNA.

**Annealing:** Abkühlung der Proben für 30s auf 56°C und Anlagerung der Primer an die Einzelstränge.

**Elongation:** Auffüllung der Stränge mit freien Desoxynucleotiden durch die Taq-Polymerase bei einer Temperaturerhöhung auf 72°C für 1min.

Abschließend erfolgte eine finale Extension bei 72°C für 3min. Der Thermocycler kühlte die Reaktionsansätze danach auf 4°C ab, bevor diese weiter verarbeitet wurden.

Die Nukleotide, die bei der PCR nicht eingebaut wurden, wurden mit einer Reagenzmischung, die das Enzym SAP (*Shrimp alkaline phosphatase*) enthielt, inaktiviert, um Störungen der nachfolgenden iPLEX-Reaktion zu verhindern. Die einzelnen Reagenzien und deren Mengenangabe sind im Folgenden aufgeführt:

- Autoklaviertes  $H_2O$  (1,53µl)
- SAP Puffer 10x (0,17µl)
- SAP Enzym (1U/µl) (0,30µl)

Jeweils 2µl des Reagenzgemesches wurden mit den PCR-Produkten vereinigt, um anschließend im Thermocycler bei 37°C für 20 Minuten inkubiert zu werden. Das Enzym wurde dann bei 85°C inaktiviert und auf 4°C herabgekühlt.

Die Genotypisierung der SNPs wurde mit der Primer-Extensions-Reaktion (iPLEX-Reaktion) durchgeführt. Die hierfür entworfenen Primer banden direkt vor dem zu untersuchenden SNP an das PCR Produkt.

Die Reaktion wurde mit vier Didesoxynucleotiden durchgeführt, die nach dem Einbau nicht mehr verlängert werden konnten. Auf diese Weise konnte jeder Extensionsprimer um eine dem SNP-Allel komplementäre Base verlängert werden und es entstanden DNA Fragmente mit für jedes Allel spezifischen Massen.

Tabelle 4: Sequenzen der Extensionsprimer

ID	EXTENSIONSPRIMER
rs11935705	CTGTGATGAGAGCAATTGAAAAGC
rs17033903	CACCGTGCCTGGCCTTTC

Dazu wurden die folgenden aufgeführten Reagenzien zu den SAP behandelten PCR-Produkten pipettiert:

- Autoklaviertes  $H_2O$  (0,755µl)

- *iPLEX Puffer 10x* (0,2µl)
- *iPLEX Abbruch-Mix* (0,2µl)
- *Primer Mix* (7µM:14µM) (0,8µl)
- *iPLEX Enzyme* (0,041µl)

Die Primer- Extensionsreaktion wurde in einem Thermocycler durchgeführt, wobei das angewandte Programm zwei Schleifen durchlief. Nach der Denaturierung der Probe bei 94°C lagerte sich bei 52°C der Extensionprimer an (Annealing). Die Extension mit Verlängerung des Primers um ein Didesoxynukleotid erfolgte bei 80°C für 5s. In einer Schleife wurden Annealing und Extension fünfmal wiederholt. Nach der Denaturierung folgen erneut fünf Wiederholungen. Bei insgesamt 40 Schleifendurchläufen kommt es konsekutiv zu 200 Wiederholungen von Annealing und Extension. Nach dem letzten Durchlauf wurden die Proben auf 4°C abgekühlt und anschließend mit einem Ionenaustauschharz (SpectroClean, Firma Sequenom) aufbereitet, um Kationen zu entfernen. Dies war nötig, um eine störungsfreie Messung mit dem Massenspektrometer durchführen zu können.

Im nächsten Schritt wurden die Proben mit Hilfe des MassARRAY Nanodispenser (Firma Sequenom) auf Siliziumchips übertragen, deren Matrix aus der organischen Säure 3-Hydroxypicolinsäure (3-HPA) bestand. Zur Kalibrierung des Analysesystems wurden auf gesonderte Matrixpunkte in ein 3-Punkt Kalibrand aufgetragen. Dann wurden die Chips in das Massenspektrometer eingeführt und jede Probe einem intensiven Laserpuls von einigen Nanosekunden ausgesetzt. Die erzeugten Ionen wurden nach Beschleunigung im elektrischen Feld nach ihrer Masse/Ladungsverhältnis aufgetrennt. Aufgrund dessen kamen die Ionen unterschiedlich schnell am Detektor, an dem sie registriert wurden, an.

Nun konnten die verschiedenen Allele aufgrund ihrer jeweils spezifischen Massen von der TYPER Analyzer 3.3.0. Software (Firma Sequenom) einem spezifischem Genotyp zugeordnet werden.

### 3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software SPSS 14.0 (*Statistical Package for Social Sciences; Inc Chicago, 2005*).

Soziodemographische Unterschiede der Genotypen konnten anhand von t-Tests und  $\chi^2$ -Tests und entsprechendem Vergleich der Variablen geprüft werden. Das Vorliegen des Hardy - Weinberg - Gleichgewichts wurde mit dem  $\chi^2$  - Tests getestet.

Im ersten Schritt wurden unter Einbeziehung von Genotyp, Allel sowie des Geschlechts mit ANOVA (*analysis of variance*) zwei voneinander unabhängige Varianzanalysen für den Gesamt-, den Handlungs- und Verbal-IQ berechnet.

Miteinbezogen wurde der Bildungsgrad, während das Alter hier nicht integriert wurde, da die IQ - Skalen bereits alterskorrigiert waren.

Anschließend wurde unter Einbeziehung der elf Untereinheiten des HAWIE, Genotyp, Allel und Geschlecht die MANOVA (*multivariate analysis of variance*) gerechnet. Diese Varianzanalyse schloss ebenfalls den Bildungsgrad mit ein und wurde alterskorrigiert. Es wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  und ein Trend zu Signifikanz ab einem Wert von  $p < 0,1$  festgelegt.

### 3.5 Datengewinnung

Aufgrund des im Rahmen einer Assoziationsstudie für verwertbare Ergebnisse benötigten Umfanges der Studienpopulation wurden die Aufgabenbereiche zur Generierung und Erfassung der Daten innerhalb der Sektion für Molekulare und klinische Neurobiologie aufgeteilt.

Das eigene Aufgabengebiet während der Mitarbeit in der Arbeitsgruppe, welche sechs Monate in Vollzeit betrug, umfasste vorrangig die Durchführung der ca. vierstündigen klinischen Interviews mit 100 gesunden Probanden der Studiengruppe. Neben der beschriebenen ausführlichen Anamnese standen dabei die Erhebung des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID I und II; First et al. 1997; Wittchen et al. 1997; Fydrich et al. 1997) und der HAWIE-R im Vordergrund.

Des Weiteren gehörten die Digitalisierung und Auswertung der erhobenen klinischen Daten, die telefonische Rekrutierung der Patienten, deren Aufklärung sowie die für die Gewinnung

der molekulargenetischen Untersuchungen erforderlichen Blutabnahmen zu den übernommenen Tätigkeiten.

Die eigenen, so gewonnenen Daten flossen einem Pool zu, der auch Daten anderer Mitarbeiter der Arbeitsgruppe enthielt. Dieser Pool ermöglichte es, die für eine Assoziationsstudie notwendige Anzahl an Studienteilnehmern zu erreichen und somit aussagekräftige Daten zu dem hier besprochenen Gen zu generieren.

## 4 Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Studie war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Genotypen- und Allelverteilung der beiden Polymorphismen rs11935705 und rs17033903 im TACR3 Gen und kognitiven Fähigkeiten zu identifizieren.

Zur Objektivierung der Leistung der erzielten kognitiven Fähigkeiten wurde der Intelligenztest HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) mit den Studienteilnehmern absolviert.

Es wurde zum einen eine Genotypisierung beider Polymorphismen durchgeführt und zum anderen die Allelverteilung in Assoziation mit kognitiven Fähigkeiten untersucht.

Bei der Genotypisierung der beiden Polymorphismen wurden 485 gesunde Personen eingeschlossen, die zwischen 20 und 72 Jahren alt waren, wobei alle Teilnehmer über mindestens zwei Generationen deutschstämmig sein mussten. Alle Probanden stammten aus dem Großraum München. Die Geschlechtsverteilung zeigte keine signifikanten Unterschiede und war mit 45,4% männlichen Probanden und 54,6% weiblichen Probanden annähernd gleich groß.

Um einen möglichen genetischen Vorteil eines bestimmten Allelträgers zu detektieren, erfolgte zusätzlich eine Gegenüberstellung aller Träger eines bestimmten Allels (A/G + A/A bzw. C/C + C/T) gegenüber den homozygoten Trägern des jeweils anderen Allels (G/G bzw. T/T).

### 4.1 Analyse des TACR3 Polymorphismus rs11935705

Es wurde die Assoziation der genetischen Variation rs11935705 des TACR3 Gens mit der Leistung kognitiver Fähigkeiten anhand des HAWIE-R Testung untersucht. Hierzu wurde eine Gruppe von 459 gesunden, deutschen Probanden aus dem Großraum München ausgewählt. Von Interesse waren die Ergebnisse des Gesamt-, Verbal- und des Handlungs-IQs, sowie der elf Untertests des HAWIE-R in Bezug auf Genotypen- und Allelverteilung.



#### 4.1.1 Genotypenverteilung des SNP rs11935705

Die Genotypen des SNP zeigten sich nach Auswertung des Probandenkollektivs in der Verteilung A/A, A/G und G/G. Die Genotypenverteilung wurde mit dem  $\chi^2$ -Test geprüft und befand sich im Hardy-Weinberg-Equilibrium ( $\chi^2 = 0,040$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,980$ ).

Tabelle 5: Genotypenverteilung des SNP rs11935705

	SNP rs11935705			GESAMT N (%)
	G/G N (%)	A/G N (%)	A/A N (%)	
<b>Gesamt</b>	23(5,0)	145 (31,6)	291(63,4)	459 (100)

Der Genotyp G/G trat mit 23 Probanden (5%) nur selten auf, während der homozygote Genotyp A/A nach den absoluten Zahlen mit 291 Probanden (63,4 %) am häufigsten vertreten war (Tabelle 5).

#### 4.1.2 Assoziation der Genotypenverteilung zum HAWIE-R

Zum Nachweis einer möglichen Assoziation zwischen Genotypverteilung und Intelligenzleistung wurden die Ergebnisse der IQ-Werte im Gesamt-, Verbal- und Handlungsteil, sowie der 11 Untertests wurden in den beiden nachfolgenden Tabellen 6 und 7 mit Hilfe der Multivariaten Analyse von Varianz (MANOVA) berechnet. Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung der Rohwerte, die von den jeweiligen Genotypen erreicht wurden. Das Signifikanzniveau ist der letzten Spalte zu entnehmen (p).

Tabelle 6: Assoziation des Intelligenzquotienten im HAWIE-R mit der Genotypenverteilung des SNP rs11935705

Intelligenzquotient	Genotyp			F	p
	G/G (n=291)	A/G (n=145)	A/A (n=23)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
<b>Gesamt - IQ</b>	120,0 (10,8)	111,8 (15,0)	116,3 (13,9)	2,282	0,103
<b>Verbal - IQ</b>	113,0 (9,8)	108,8 (14,65)	114,4 (13,4)	4,035	<b>0,018</b>
<b>Handlungs - IQ</b>	118,8 (11,6)	111,0 (14,5)	113,2 (13,5)	1,725	0,179

df=2/452

Die Ergebnisse in Tabelle 6 verdeutlichen, dass in Bezug auf Gesamt- und Handlungs-IQ keine signifikante Assoziation in Bezug auf die Genotypenverteilung festgestellt werden konnte.

Für den Verbal-IQ konnte ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden ( $F=4,035$ ,  $df=2/452$ ,  $p=0,018$ ). Probanden mit dem Genotyp A/A erreichten hier das beste Ergebnis mit 114,4 mittleren Punkten im Vergleich zu den Genotypen G/G und A/G, wobei letzterer mit 108,8 mittleren Punkten am schlechtesten abschnitt (Abb. 3).

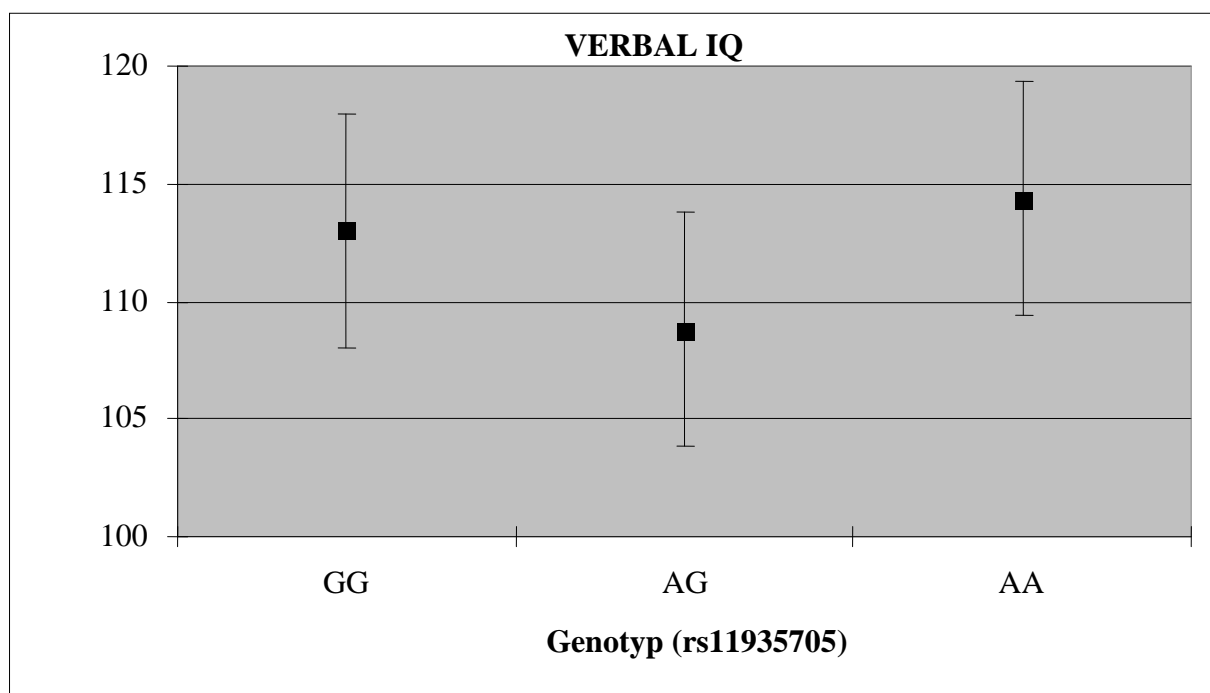


Abbildung 3: Im Vergleich MW und SD der drei Genotypen im Verbal-IQ

Insgesamt schnitten die Probanden mit heterozygoten Genotypen A/G mit schlechteren Werten ab, als die homozygoten Genotypen A/A und G/G.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der erzielten Rohpunkte der jeweiligen Genotypen in den Untertests des HAWIE-R dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung des SNP rs11935705

	Genotyp			F	p
	G/G (n=291)	A/G (n=145)	A/A (n=23)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
Verbaltests					
Allgemeines Wissen	17,7 (3,0)	16,3 (4,3)	17,8 (3,7)	2,650	<b>0,072</b>
Zahlennachsprechen	15,0 (4,0)	14,5 (4,1)	15,0 (3,9)	0,610	0,544
Wortschatztest	24,4 (3,7)	21,5 (5,3)	23,4 (4,5)	4,051	<b>0,018</b>
Rechnerisches Denken	14,5 (2,9)	13,4 (3,4)	14,1 (3,1)	0,254	0,776
Allgemeines Verständnis	21,9 (2,6)	21,0 (3,6)	22,1 (2,9)	4,339	<b>0,014</b>
Gemeinsamkeiten finden	26,6 (2,9)	26,1 (4,4)	26,9 (3,6)	1,409	0,245
Handlungstests					
Bilderergänzen	15,0 (1,4)	13,4 (2,7)	13,7 (2,6)	1,090	0,337
Bilderordnen	36,5 (8,4)	28,2 (11,8)	29,5 (11,5)	1,794	0,167
Mosaik - Test	37,2 (7,2)	33,0 (9,2)	33,7 (8,7)	0,191	0,826
Figurenlegen	32,3 (4,9)	31,4 (6,3)	31,6 (5,8)	0,224	0,800
Zahlen - Symbol - Test	64,9 (11,2)	57,0 (12,4)	57,4 (12,4)	4,320	<b>0,014</b>

df= 2/ 451

Es zeigten sich Assoziationen der Genotypenverteilung im Verbalteil des HAWIE-R mit signifikanten Ergebnissen im Untertest Wortschatz ( $F=4,051$ ,  $df=2/451$ ,  $p=0,018$ ) und Allgemeines Verständnis ( $F=4,339$ ,  $df=2/451$ ,  $p=0,014$ ), ein Trend im Untertest Allgemeines Wissen ( $F=2,650$ ,  $df=2/451$ ,  $p=0,072$ ).

Im Handlungsteil zeigte sich ein signifikantes Ergebnis im Zahlen-Symbol-Test ( $F=4,320$ ,  $df=2/451$ ,  $p=0,014$ ).

Im Verbalteil des HAWIE-R konnte ein signifikantes Ergebnis im Untertest Allgemeines Verständnis ( $F=4,339$ ,  $df=2/451$ ,  $p=0,014$ , Abb. 4) und im Wortschatztest ( $F=4,051$ ,  $df=2/451$ ,  $p=0,018$ , Abb.5) festgestellt werden. Probanden mit dem Genotyp A/A erzielten im Untertest Allgemeines Verständnis die besten Ergebnisse mit 22,0 mittleren Punkten. Das schlechteste Ergebnis erzielten die Teilnehmer mit dem heterozygoten Genotyp A/G mit einem Mittelwert von 20,9.

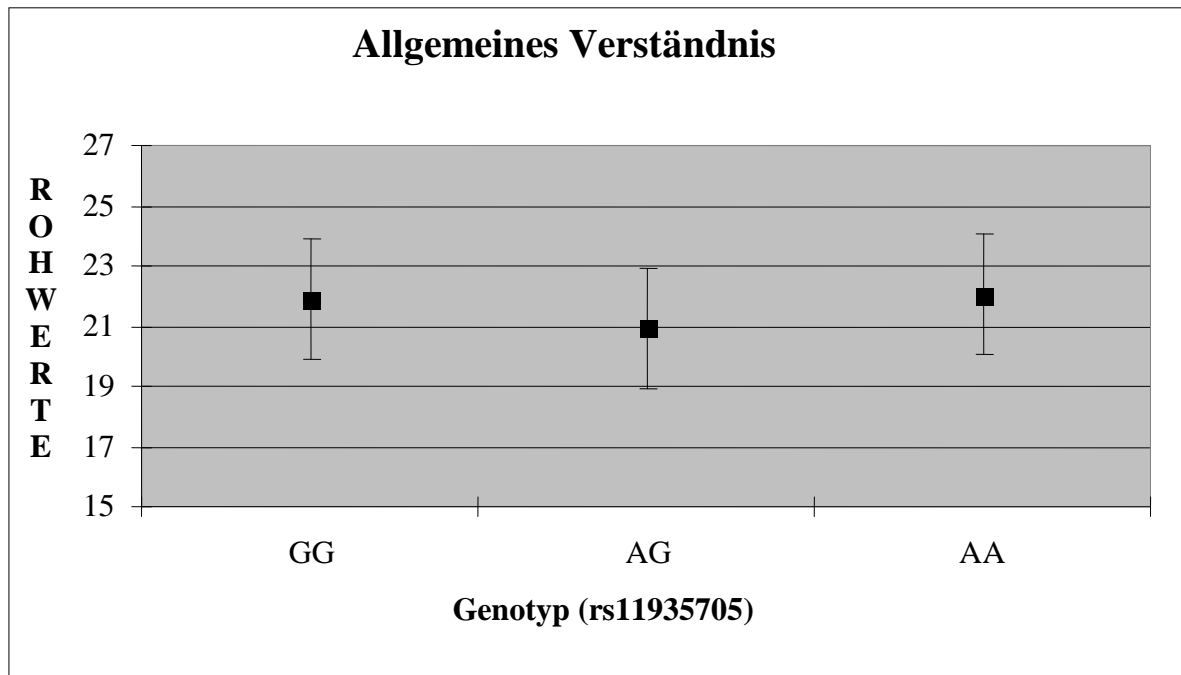


Abbildung 4: Im Vergleich MW und SD der drei Genotypen im Untertest Allgemeines Verständnis

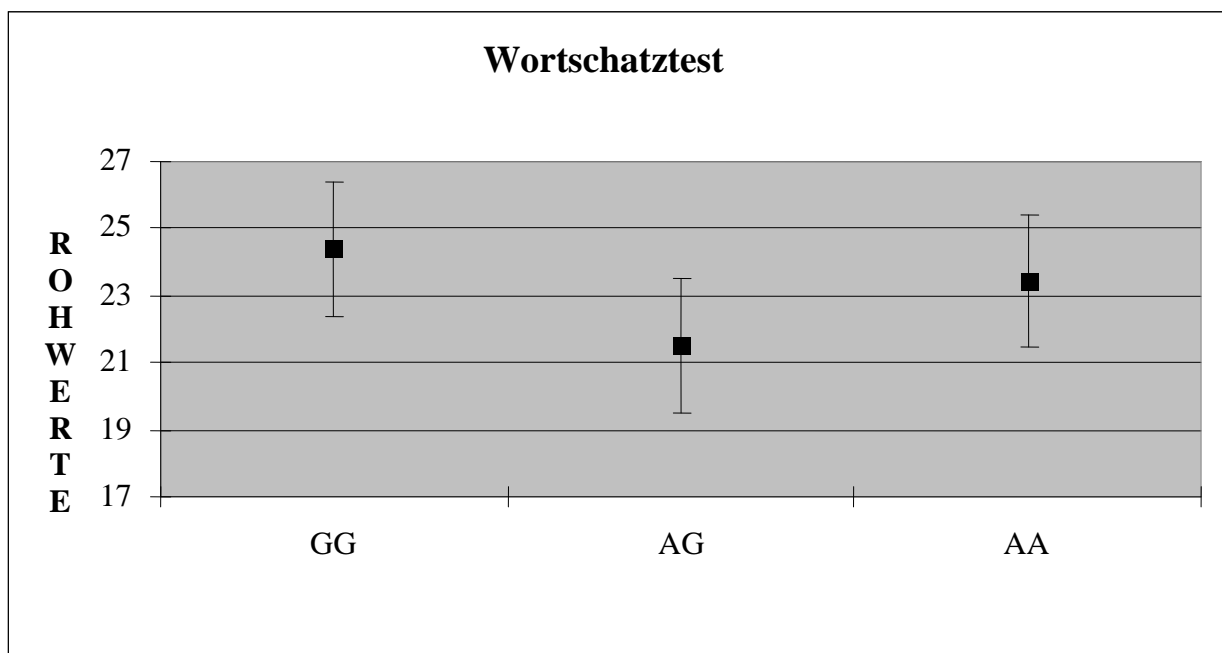


Abbildung 5: Im Vergleich MW und SD der drei Genotypen im Untertest Wortschatztest

Mit einer mittleren Punktzahl von 64,9 erzielten die Träger des homozygoten Genotyps G/G im Untertest Zahlen-Symbol-Test ( $F=4,320$ ,  $df=2/451$ ,  $p=0,014$ ) die besten Ergebnisse, während die heterozygoten Genotypen A/G mit 56,9 mittleren Punkten am schlechtesten abschnitten.

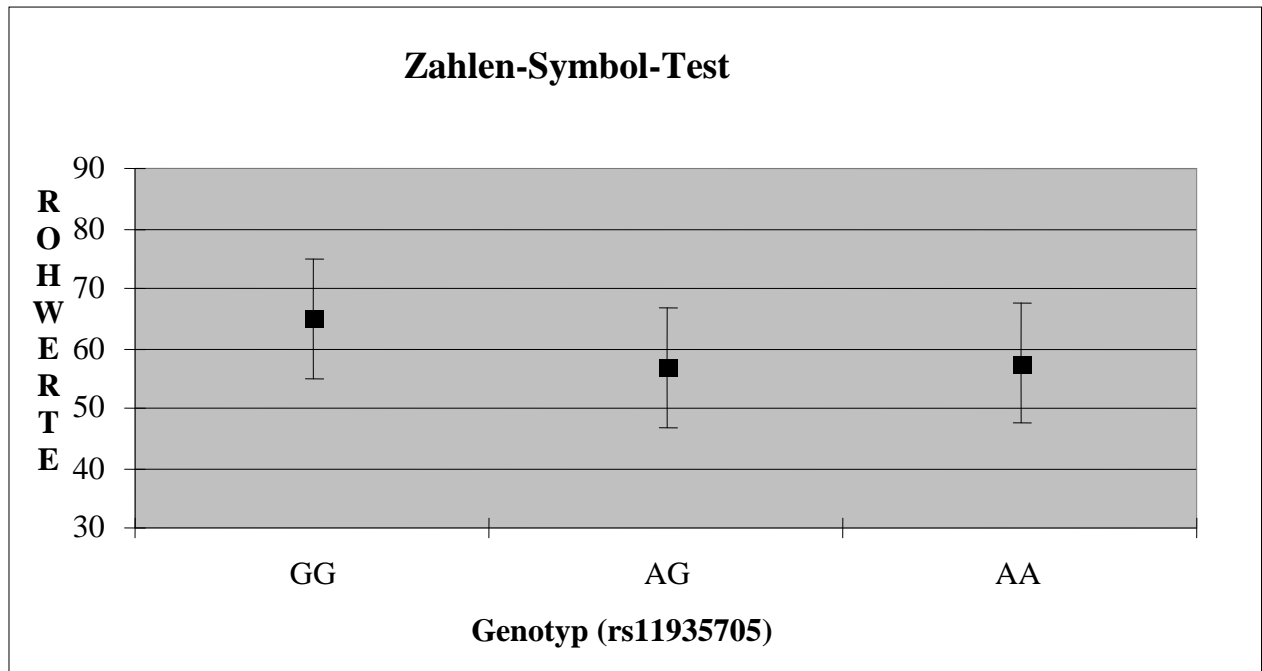


Abbildung 6: Im Vergleich MW und SD der drei Genotypen im Untertest Zahlen-Symbol-Test

#### 4.1.3 Allelverteilung des Polymorphismus rs11935705

Die Allelverteilung innerhalb der Probandengruppe ist in Tabelle 8 dargestellt. Nach den absoluten Zahlen war das A-Allel insgesamt mit 79,2% häufiger vertreten als das G-Allel mit 20,8% (Tabelle 8).

Tabelle 8: Allelverteilung im SNP rs11935705

	SNP rs11935705		GESAMT N(%)
	G N (%)	A N (%)	
<b>Gesamt</b>	191 (20,8)	727 (79,2)	918 (100)

#### 4.1.4 Assoziation der Allelverteilung des Polymorphismus rs11935705 zum HAWIE-R

Im Folgenden wurden die kognitiven Fähigkeiten im Zusammenhang mit der Allelverteilung im Polymorphismus rs11935705 untersucht. Es folgt die tabellarische Darstellung des Gesamt-, Handlungs- und Verbal-IQs, sowie die Ergebnisse der 11 Untertests des HAWIE-R für das A-Allel und das G-Allel (Tab. 9).

Tabelle 9: Assoziation des Intelligenzquotienten im HAWIE-R mit der Allelverteilung des SNP rs11935705

Intelligenzquotient	Allel		F	p
	G (n=191)	A (n=727)		
	MW (SD)	MW (SD)		
<b>Gesamt-IQ</b>	113,8 (14,5)	115,4 (14,2)	0,311	0,577
<b>Verbal-IQ</b>	109,8 (13,7)	113,3 (13,8)	7,133	<b>0,008</b>
<b>Handlungs-IQ</b>	112,9 (14,2)	112,8 (13,7)	0,749	0,387

df=1/913

Die graphische Darstellung in Abb. 7 verdeutlicht die signifikante Assoziation von Verbal-IQ ( $F=7,133$ ,  $df=1/913$ ,  $p=0,008$ ) mit Allelausprägung. Träger des A-Allels erzielten mit 113,2 mittleren Punkten signifikant bessere Ergebnisse als die Träger des G-Allels im Verbal-IQ mit einem Mittelwert von 109,8.

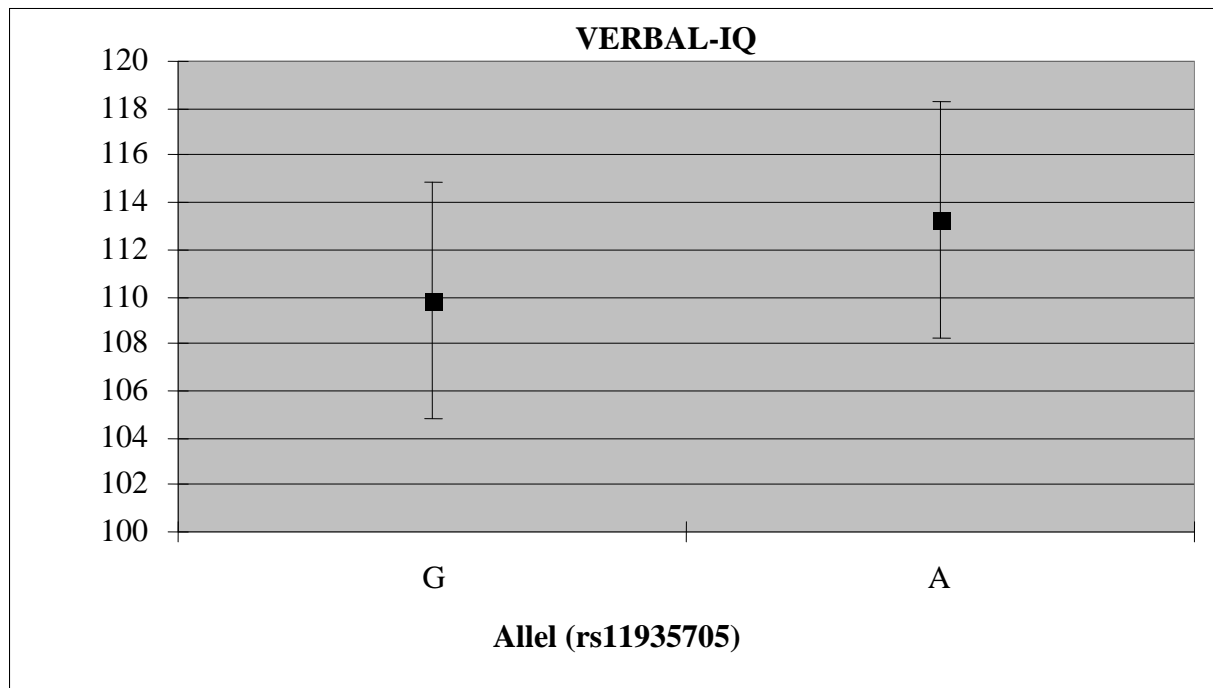


Abbildung 7: Im Vergleich MW und SD für die beiden Allele A und G im Verbal-IQ

In der nachfolgenden Tabelle 10 wird die Assoziation der Allelverteilung zu den Mittelwerten und Standardabweichungen der erzielten Rohpunkte in den Untertests des HAWIE-R dargestellt.

Tabelle 10: Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R assoziiert mit der Allelverteilung des SNP rs11935705

	<b>Allel</b>		<b>F</b>	<b>p</b>
	<b>A (n=727)</b>	<b>G (n=191)</b>		
	MW (SD)	MW (SD)		
<b>Verbaltests</b>				
<b>Allgemeines Wissen</b>	17,5 (3,9)	16,6 (4,1)	4,180	<b>0,041</b>
<b>Zahlennachsprechen</b>	15,0 (3,9)	14,7 (4,0)	0,864	0,353
<b>Wortschatztest</b>	23,1 (4,8)	22,2 (5,1)	1,712	0,191
<b>Rechnerisches Denken</b>	13,9 (3,2)	13,7 (3,3)	0,011	0,917
<b>Allgemeines Verständnis</b>	21,8 (3,1)	21,2 (3,4)	5,635	<b>0,018</b>
<b>Gemeinsamkeiten finden</b>	26,8 (3,8)	26,2 (4,1)	2,819	<b>0,094</b>
<b>Handlungstests</b>				
<b>Bilderergänzen</b>	13,7 (2,6)	13,8 (2,5)	0,230	0,632
<b>Bilderordnen</b>	29,2 (11,5)	30,2 (11,7)	0,309	0,579
<b>Mosaik - Test</b>	33,6 (8,8)	34,0 (8,9)	0,017	0,896
<b>Figurenlegen</b>	31,5 (5,7)	31,7 (6,0)	0,286	0,593
<b>Zahlen- Symbol –Test</b>	57,3 (12,4)	58,9 (12,6)	0,827	0,363

Wie Tabelle 10 verdeutlicht, ist im Verbalteil in den Untertests Allgemeines Wissen ( $F=4,180$ ,  $df=1/912$ ,  $p=0,041$ ) und Allgemeines Verständnis ( $F=5,635$ ,  $df=1/912$ ,  $p=0,018$ ) eine signifikante Assoziation zwischen Allelverteilung und erbrachten kognitiven Leistungen festzustellen. Im Untertest Gemeinsamkeiten findet sich ein Trend ( $F=2,819$ ,  $df=1/912$ ,  $p=0,094$ ), während die Assoziation der Allelverteilung mit den Subtests des Handlungsteils keine signifikanten Werte zeigte.

Im Untertest Allgemeines Wissen erreichten die A-Allelträger mit einem Signifikanzwert von  $p=0,041$  einen höheren Mittelwert (17,5) als die G-Allelträger mit einer mittleren Punktezahl von 16,4.



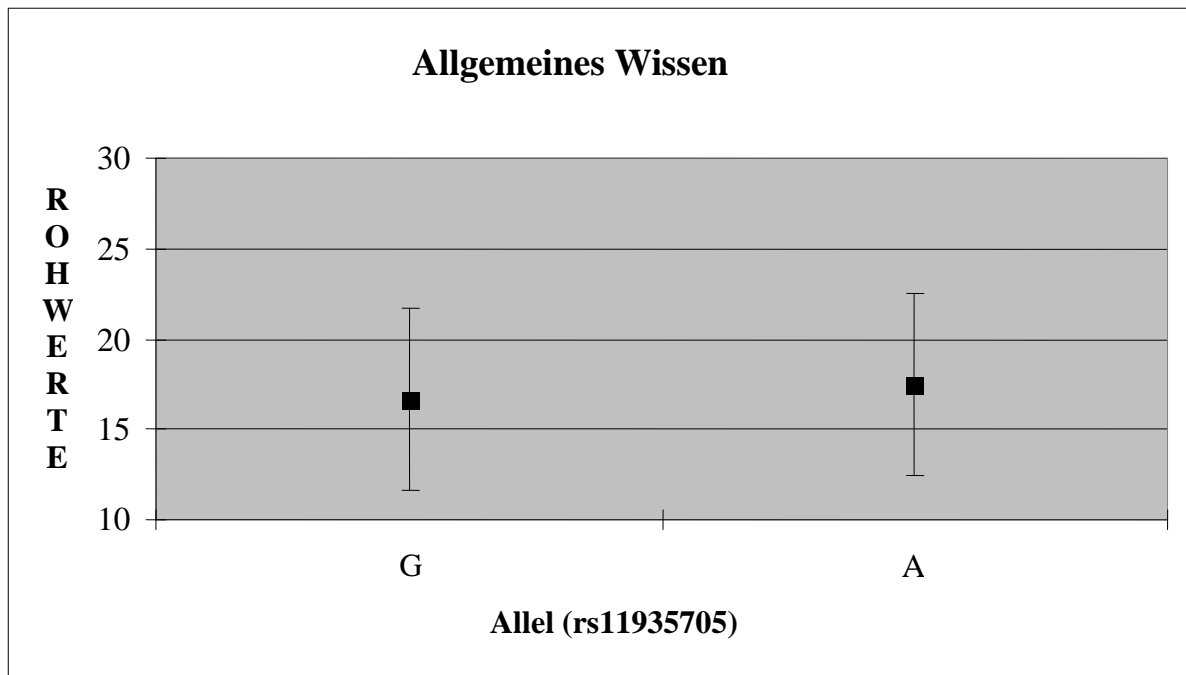


Abbildung 8: Im Vergleich MW und SD für die beiden Allele A und G im Untertest Allgemeines Wissen

Auch im Untertest Allgemeines Verständnis erzielten die A-Allelträger mit einem Signifikanzwert von  $p=0,018$  und einem Mittelwert von 21,8 bessere Ergebnisse als die G-Allelträger.

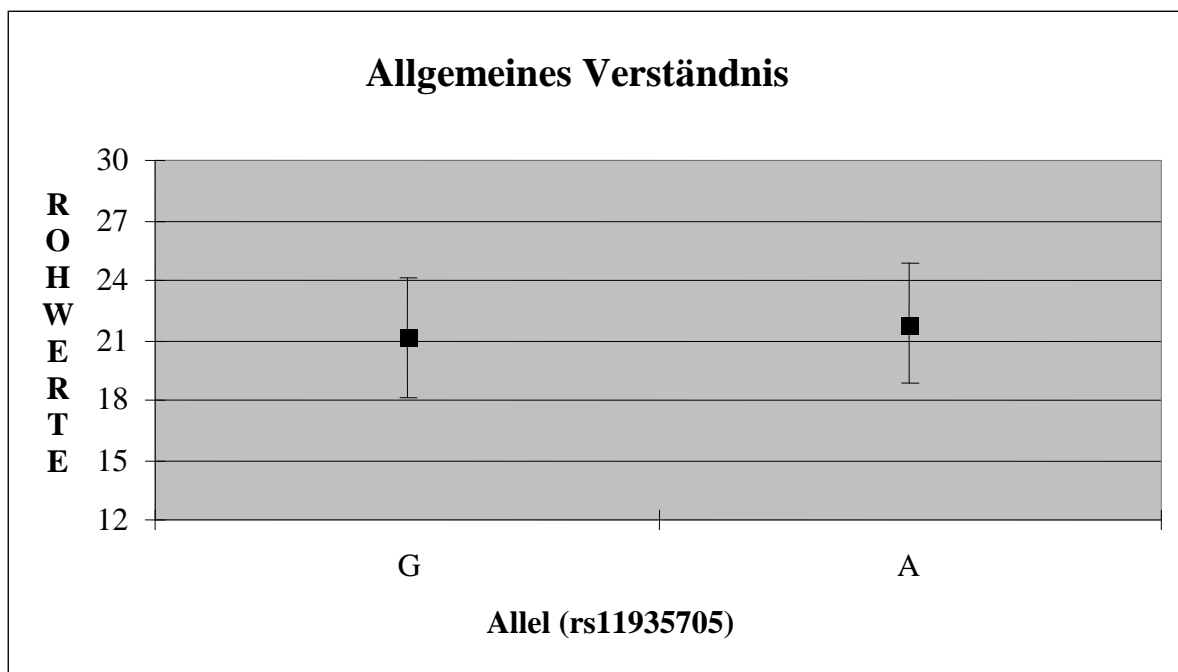


Abbildung 9: Im Vergleich MW und SD für die beiden Allele A und G im Untertest Allgemeines Verständnis

### 4.1.5 G-Allelträger des SNP rs11935705

In der folgenden Untersuchung wurden alle Träger des G-Allels zusammengefasst und mit denjenigen verglichen, die homozygot für das A-Allel waren, um einen möglichen Vorteil in der Leistungsfähigkeit von Kognitionen für einen bestimmten Allelträger zu erfassen.

Diese Statistik umfasst einen Vergleich des Genotyp G/G und A/G mit dem homozygoten Genotyp A/A in Bezug auf einen Vorteil in der Leistung kognitiver Fähigkeiten.

Tabelle 11: Verteilung der G-Allel Träger im Vergleich zu den homozygoten A-Allel Trägern

	SNP rs11935705		GESAMT N (%)
	A/A N (%)	G/G + A/G N (%)	
<b>Gesamt</b>	291 (63,4)	168 (36,6)	459 (100)

Wie aus Tabelle 11 ersichtlich, ist die Häufigkeitsverteilung des Genotypen A/A mit 63,4% im Vergleich zu den Genotypen G/G und A/G mit 36,6% höher.

Für den Vergleich der Leistung kognitiver Fähigkeiten der Genotypen G/G und A/G in Bezug zum homozygoten Genotyp A/A diente wieder der HAWIE-R mit seinen 11 Untertests.

In Tabelle 12 wird verdeutlicht, dass für den Verbal-IQ ein signifikanter Zusammenhang zwischen den kognitiven Leistungen der Probanden und der in zwei Gruppen zusammengefassten Genotypenverteilung gezeigt werden konnte ( $F=8,134$ ,  $df=1/454$ ,  $p=0,005$ ).

Probanden mit dem Genotyp A/A konnten das signifikant beste Ergebnis mit 114,3 mittleren Punkten im Vergleich zu den Genotypen G/G und A/G mit einem Mittelwert von 109,4 Punkten erreichen. Siehe hierzu auch Abb. 12 (S. 72).

Tabelle 12: Assoziation des Intelligenzquotienten im HAWIE-R mit dem Genotyp A/A und A/G mit G/G

Intelligenzquotient	Genotyp		F	p
	A/A (n= 291)	G/G + A/G (n=168)		
	MW (SD)	MW (SD)		
HAWIE – R			F	p
<b>Gesamt - IQ</b>	116,3 (13,9)	113,0 (14,8)	1,514	0,219
<b>Verbal - IQ</b>	114,4 (13,4)	109,4 (14,1)	8,134	<b>0,005</b>
<b>Handlungs - IQ</b>	113,2 (13,5)	112,1 (14,3)	0,028	0,866

df=1/454

In der nachfolgenden Tabelle sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der erzielten Rohpunkte der jeweiligen Genotypen für die Untertests des HAWIE-R dargestellt (Tab. 13).

Tabelle 13: Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R assoziiert mit dem Genotyp A/A und A/G mit G/G

	Genotyp		F	p
	A/A (n=291)	G/G + A/G (n=168)		
	MW (SD)	MW (SD)		
<b>Verbaltests</b>				
<b>Allgemeines Wissen</b>	17,8 (3,7)	16,5 (4,2)	5,214	<b>0,023</b>
<b>Zahlennachsprechen</b>	15,0 (3,9)	14,6 (4,1)	0,670	0,413
<b>Wortschatztest</b>	23,4 (4,5)	21,9 (5,2)	4,386	<b>0,037</b>
<b>Rechnerisches Denken</b>	14,1 (3,1)	13,6 (3,4)	0,085	0,771
<b>Allgemeines Verständnis</b>	22,1 (2,9)	21,1 (3,5)	7,881	<b>0,005</b>
<b>Gemeinsamkeiten finden</b>	27,0 (3,6)	26,1 (4,2)	2,650	0,104
<b>Handlungstests</b>				
<b>Bilderergänzen</b>	13,7 (2,6)	13,7 (2,6)	0,011	0,915
<b>Bilderordnen</b>	29,5 (11,5)	29,3 (11,8)	0,067	0,796
<b>Mosaik - Test</b>	33,7 (8,7)	33,6 (9,0)	0,116	0,734
<b>Figurenlegen</b>	31,6 (5,8)	31,6 (6,1)	0,194	0,660
<b>Zahlen-Symbol-Test</b>	57,4 (12,4)	58,0 (12,6)	0,003	0,955

df=1/453

Im Verbalteil des HAWIE-R ergab sich für den Untertest Allgemeines Wissen ( $F=5,214$ ,  $df=1/453$ ,  $p=0,023$ ), den Untertest Allgemeines Verständnis ( $F=7,881$ ,  $df=1/453$ ,  $p=0,005$ ), und für den Wortschatztest ( $F=4,386$ ,  $df=1/453$ ,  $p=0,037$ ) ein signifikantes Ergebnis. Im Bereich der Handlungstests konnten keine signifikanten Zusammenhänge gezeigt werden.

Im Verbal-IQ erreichten Probanden mit den Genotypen A/A das beste Ergebnis mit 114,3 mittleren Punkten im Vergleich zu den Genotypen G/G und A/G mit einem Mittelwert von 109,4 Punkten (Abb. 10, S. 71).

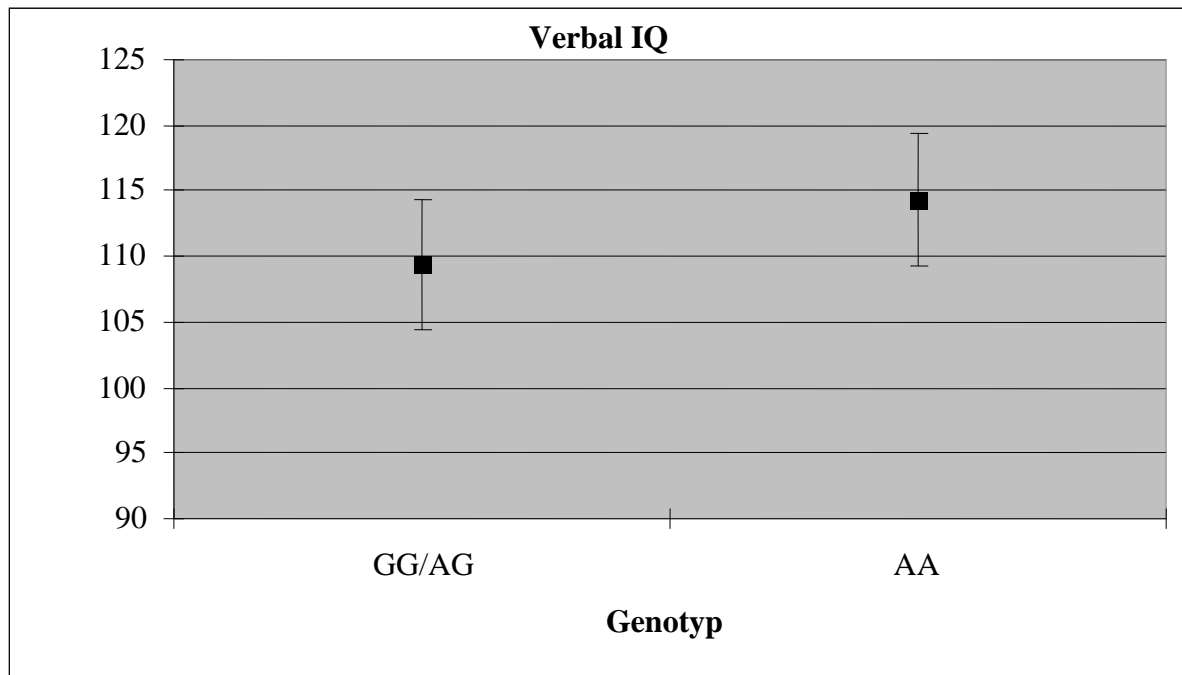


Abbildung 10: Im Vergleich MW und SD für die Genotypen GG/AG vs. AA im Untertest Verbal-IQ

Auch im Untertest Allgemeines Wissen erzielten die Genotypen A/A mit einem Signifikanzwert von  $p = 0,023$  und einem Mittelwert von 17,7 bessere Ergebnisse als die Genotypen G/G und A/G mit einer mittleren Punktzahl von 16,5 (Abb. 11).

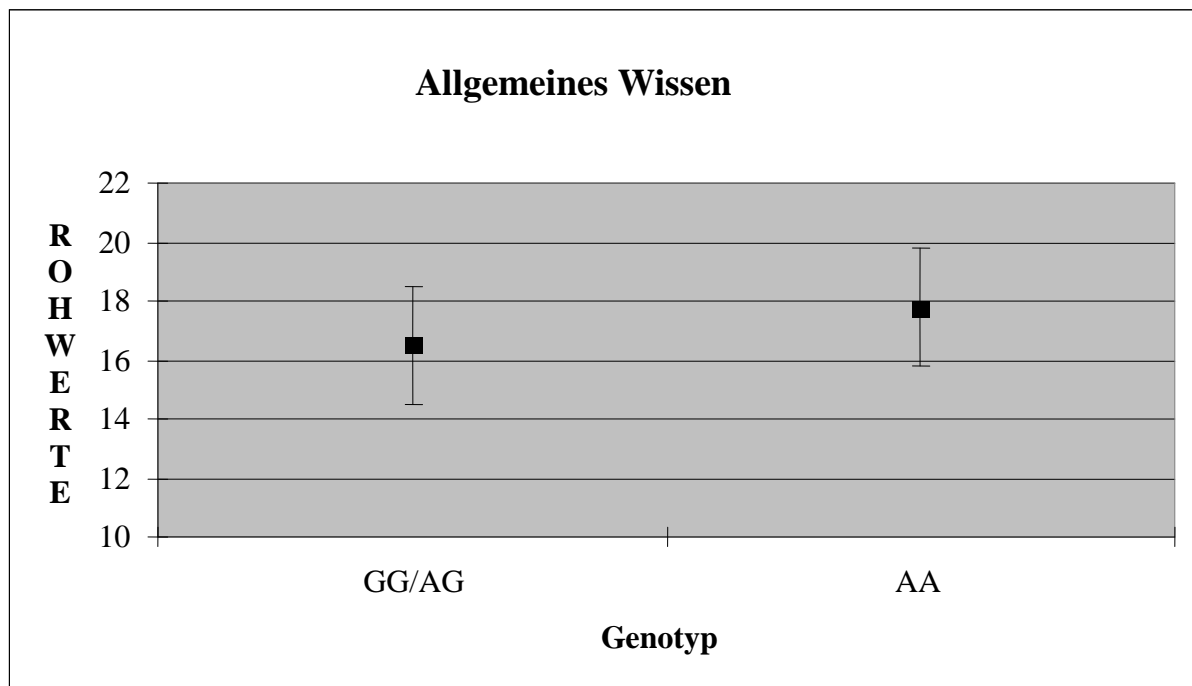


Abbildung 11: Im Vergleich MW und SD für die Genotypen GG/AG vs. AA in Untertest Allgemeines Wissen

Im Untertest Wortschatztest des Verbalteils des HAWIE-R erreichten Probanden mit dem Genotyp A/A das signifikant bessere Ergebnis mit 23,4 mittleren Punkten im Vergleich zu den Genotypen G/G und A/G mit einem Mittelwert von 21,9 Punkten ( $p=0,037$ ) (Abb. 12).

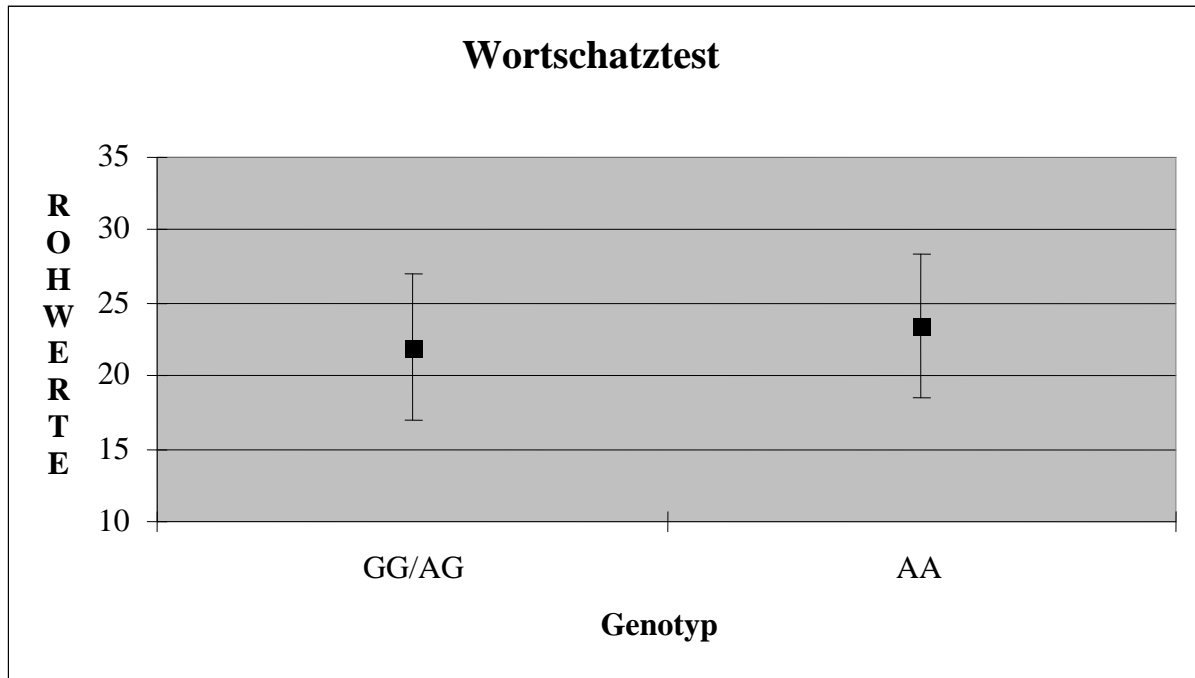


Abbildung 12: Im Vergleich MW und SD für die Genotypen GG/AG vs. AA im Untertest Wortschatztest

Im Untertest Allgemeines Verständnis konnten die Träger der Genotypen G/G und A/G mit einer mittleren Punktzahl von 22,1 signifikant bessere Ergebnisse ( $p=0,005$ ) erzielen als die homozygoten Träger A/A mit 21,1 Punkten (Abbildung 13, S. 73).

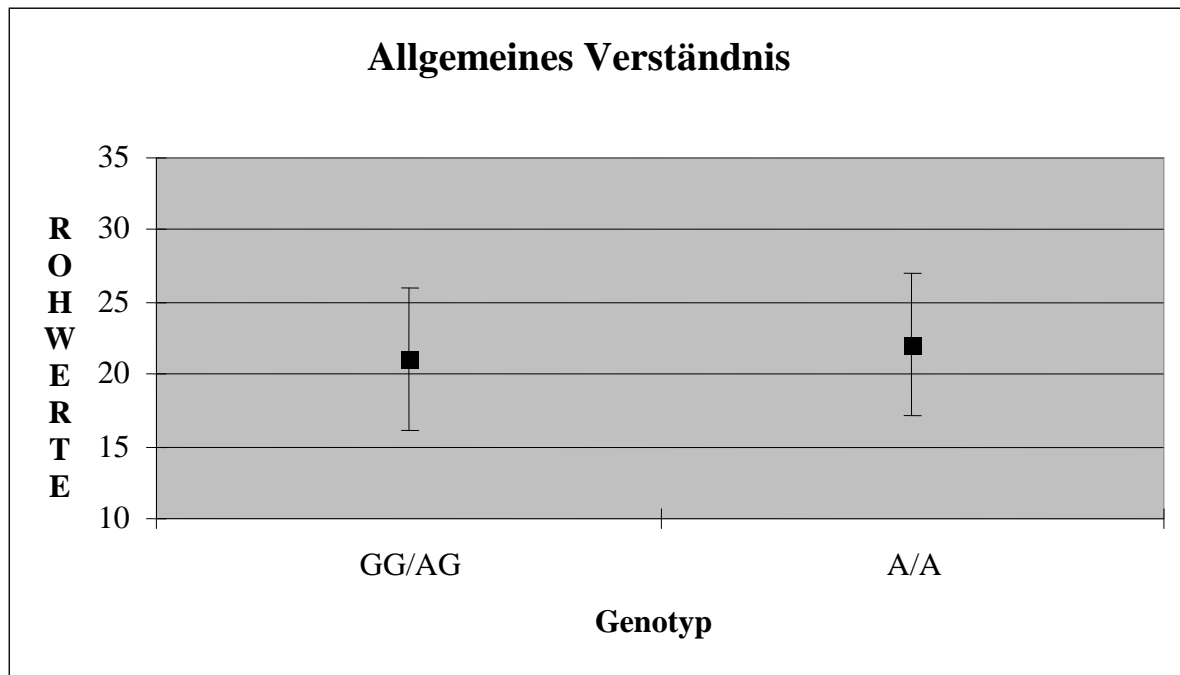


Abbildung 13: Im Vergleich MW und SD für die Genotypen GG/AG vs. AA im Untertest Allgemeines Verständnis

#### 4.1.6 A-Allelträger des SNP rs11935705

In einer weiteren Untersuchung wurde nun die Gruppe aller A-Allel Träger (Genotypen A/G und A/A) der homozygoten Gruppe der G-Allel Träger (Genotyp G/G) gegenübergestellt, um einen möglichen genetischen Vorteil einer Gruppe zu detektieren.

Tabelle 14: Verteilung der A- Allel Träger und der homozygoten G-Allel Träger

	SNP rs11935705		GESAMT N(%)
	GG N(%)	A/G + A/A N(%)	
<b>Gesamt</b>	23 (5,0)	436 (95,0)	459 (100)

Der Genotyp G/G war mit einem Anteil von 5,0% im Verhältnis zu der Gruppe der A-Allelträger mit 95,0% insgesamt relativ selten vertreten.

Die Ergebnisse des Gesamt- sowie der Untertests sind in den Tabellen 15 und 16 dargestellt.

Tabelle 15: Assoziation des Intelligenzquotienten im HAWIE-R mit dem Genotyp A/G und A/A mit G/G

Intelligenzquotient	Genotyp			
	G/G (n=23)	A/G + A/A (n=436)		
	MW (SD)	MW (SD)		
HAWIE - R			F	P
<b>Gesamt - IQ</b>	120,0 (10,8)	114,8 (14,4)	0,468	0,494
<b>Verbal - IQ</b>	113,0 (9,8)	112,5 (14,1)	3,234	<b>0,073</b>
<b>Handlungs - IQ</b>	118,8 (11,6)	112,5 (13,9)	1,575	0,210

df= 1/454

In Tabelle 15 wird verdeutlicht, dass weder für den Handlungs-, ( $F=1,575$ ,  $df=1/454$ ,  $p=0,210$ ), noch für den Gesamt-Intelligenzquotienten ( $F=0,468$ ,  $df=1/454$ ,  $p=0,494$ ) ein signifikanter Zusammenhang mit der Genotypenverteilung festgestellt werden konnte.

In der Genotypenverteilung für den Verbal- IQ konnte jedoch ein Trend ( $F=3,234$ ,  $df=1/454$ ,  $p=0,073$ ) zugunsten besserer Leistungen für Träger des Genotypen G/G beobachtet werden.

Im Handlungsteil zeigt sich ein signifikantes Ergebnis in Hinblick auf den Untertest Zahlen-Symbol-Test ( $F=7,943$ ,  $df= 1/453$ ,  $p=0,005$ ), wobei der homozygote Genotyp G/G mit einem Mittelwert von 64,9 Punkten signifikant besser abschnitt, als die A-Allelträger mit 57,3 Punkten im Mittelwert (Tabelle 16).

Für die anderen Untertests des HAWIE-R und die Genotypenverteilung konnten keine signifikanten Zusammenhänge beobachtet werden.

Tabelle 16: Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R assoziiert mit dem Genotyp A/G und A/A mit G/G

	Genotyp		F	P
	G/G (n=23)	A/G + A/A (n=436)		
	MW (SD)	MW (SD)		
Verbaltest				
Allgemeines Wissen	17,7 (3,0)	17,3 (4,0)	0,980	0,755
Zahlennachsprechen	15,0 (3,9)	14,9 (4,0)	0,760	0,384
Wortschatztest	24,4 (3,7)	22,8 (4,9)	1,450	0,229
Rechnerisches Denken	14,5 (2,9)	13,8 (3,2)	0,372	0,542



	<b>Genotyp</b>		<b>F</b>	<b>P</b>
<b>Allgemeines Verständnis</b>	21,9 (2,6)	21,7 (3,2)	0,010	0,920
<b>Gemeinsamkeiten finden</b>	26,6 (2,9)	26,7 (3,9)	0,746	0,388
<b>Handlungstests</b>				
<b>Bilderergänzen</b>	15,0 (1,4)	13,6 (2,6)	1,827	0,177
<b>Bilderordnen</b>	36,5 (8,4)	29,0 (11,6)	2,682	0,102
<b>Mosaik-Test</b>	37,2 (7,2)	33,5 (8,8)	0,149	0,700
<b>Figurenlegen</b>	32,3 (4,9)	31,5 (5,9)	0,330	0,566
<b>Zahlen- Symbol-Test</b>	64,9 (11,3)	57,3 (12,4)	7,943	<b>0,005</b>

df= 1/454

Im Zahlen-Symbol-Test schnitten die Träger des Genotypen G/G bei einem Signifikanzniveau von  $p=0,005$  mit mittleren Punktwerten von 64,9 signifikant besser ab, als die Vergleichsgruppe A/G und A/A mit 57,3 mittleren Punktwerten (Abb. 14).

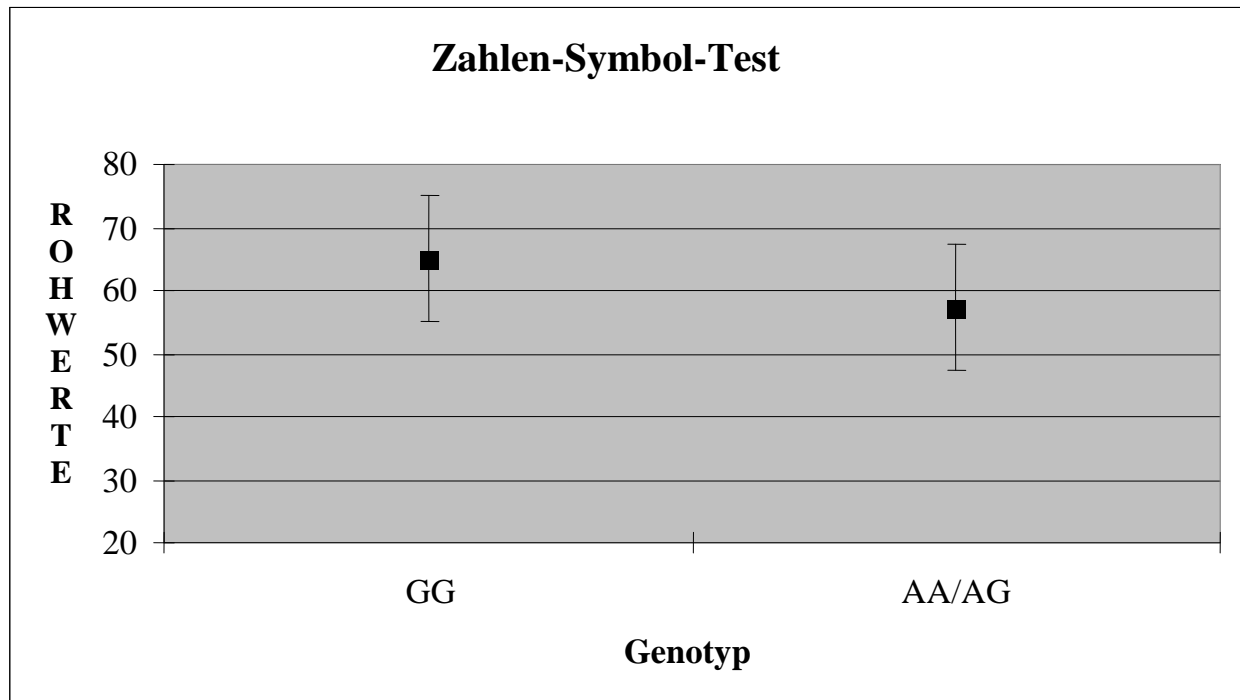


Abbildung 14: Im Vergleich MW und SD für die Genotypen AG/AA vs. GG im Untertest Zahlen-Symbol-Test

## 4.2 Analyse des TACR3 Polymorphismus rs17033903

Anschließend wurde ein zweiter Polymorphismus des TACR3 Gens, der rs17033903, auf mögliche signifikante Zusammenhänge der Allel- und Genotypenverteilung mit kognitiven Fähigkeiten untersucht.

### 4.2.1 Genotypenverteilung des rs17033903

Die Genotypen des SNP zeigten sich nach Auswertung des Probandenkollektivs in der Verteilung C/C, C/T und T/T. Die Genotypenverteilung wurde mit dem  $\chi^2$ -Test geprüft und befand sich im Hardy-Weinberg-Equilibrium ( $\chi^2 = 0,040$ ; df = 2; p = 0,980).

Tabelle 17: Genotypenverteilung des SNP rs17033903

	SNP rs17033903			GESAMT N (%)
	C/C N (%)	C/T N (%)	T/T N (%)	
<b>Gesamt</b>	27 (5,6)	176 (36,3)	282 (58,1)	485 (100)

Der homozygote Genotyp T/T war nach den absoluten Zahlen mit 282 Probanden (58,1%) am häufigsten vertreten, während der homozygote Genotyp C/C mit einer Anzahl von 27 Probanden (5,6%) nur gering vertreten war.

### 4.2.2 Assoziation der Genotypenverteilung zum HAWIE-R

Zur Detektion eines Zusammenhangs zwischen Allel- und Genotypenverteilung und Intelligenzleistung wurde erneut der HAWIE-R mit den Studienteilnehmern durchgeführt. Die Ergebnisse der IQ-Werte des Gesamt-, Verbal- und Handlungsteils sowie der 11 Untertests wurden in den beiden nachfolgenden Tabellen dargestellt. Angegeben ist jeweils der Mittelwert der Rohpunktwerte der erbrachten Leistungen mit in Klammern folgender Standardabweichung.

Tabelle 18: Assoziation des Intelligenzquotienten im HAWIE-R mit der Genotypenverteilung des SNP rs17033903

Intelligenzquotient	Genotyp			F	P
	C/C (n=27)	C/T (n=176)	T/T (n=282)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
<b>Gesamt - IQ</b>	119,3 (14,2)	115,7 (14,7)	114,8 (14,0)	1,064	0,346
<b>Verbal - IQ</b>	117,0 (14,8)	113,2 (13,2)	112,3 (14,0)	1,310	0,271
<b>Handlungs - IQ</b>	115,6 (13,2)	113,1 (14,5)	112,6 (13,5)	0,472	0,624

df= 2/478

Die Ergebnisse in Tabelle 18 verdeutlichen, dass weder zum Verbal- oder Handlungs-IQ, noch zum Gesamt-IQ eine Assoziation der Ergebnisse zur Genotypenverteilung festgestellt werden konnte.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Rohpunkte, die in den einzelnen Untertests von den jeweiligen Genotypen erzielt werden konnten, sind nachfolgend aufgelistet in Tabelle 19.

Tabelle 19: Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung des SNP rs17033903

	GENOTYP			F	P
	C/C (n=27)	C/T (n=176)	T/T (n=282)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
Verbaltests					
Allgemeines Wissen	17,7 (4,0)	17,4 (3,9)	17,4 (3,9)	0,003	0,997
Zahlennachsprechen	16,0 (3,9)	14,9 (4,0)	14,8 (3,9)	0,861	0,423
Wortschatztest	23,7 (4,8)	22,9 (4,8)	22,9 (4,9)	0,048	0,953
Rechnerisches Denken	14,4 (2,8)	13,8 (3,4)	14,0 (3,1)	0,506	0,603
Allgemeines Verständnis	22,7 (2,2)	22,1 (3,1)	21,4 (3,2)	3,651	<b>0,027</b>
Gemeinsamkeiten finden	27,7 (3,9)	26,9 (3,8)	26,6 (3,80)	0,953	0,386

	GENOTYP			F	P
Handlungstests					
Bilderergänzen	14,2 (1,9)	13,7 (2,6)	13,7 (2,6)	0,264	0,768
Bilderordnen	30,4 (10,7)	30,0 (12,0)	29,4 (11,2)	0,092	0,912
Mosaik - Test	36,0 (10,1)	34,3 (9,2)	33,5 (8,2)	1,287	0,277
Figurenlegen	31,8 (5,4)	31,8 (5,8)	31,5 (5,9)	0,155	0,856
Zahlen - Symbol - Test	58,8 (12,6)	57,2 (12,9)	58,0 (12,0)	0,313	0,731

df=2/477

Tabelle 19 zeigt, dass im Verbalteil des HAWIE-R im Untertest Allgemeines Verständnis ( $F=3,651$ ,  $df= 1/477$ ,  $p=0,027$ ) ein signifikantes Ergebnis in Assoziation zur Genotypenverteilung festzustellen war. In Bezug auf die Genotypenverteilung im Handlungsteil konnten hinsichtlich der Mittelwerte der Rohpunkte keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Im Untertest Allgemeines Verständnis erzielten Probanden mit dem Genotyp C/C die besten Ergebnisse mit 22,6 mittleren Punkten. Das schlechteste Ergebnis erreichten Teilnehmer mit dem homozygoten Genotyp T/T mit einem Mittelwert von 21,4, wie Abb.15 illustriert.

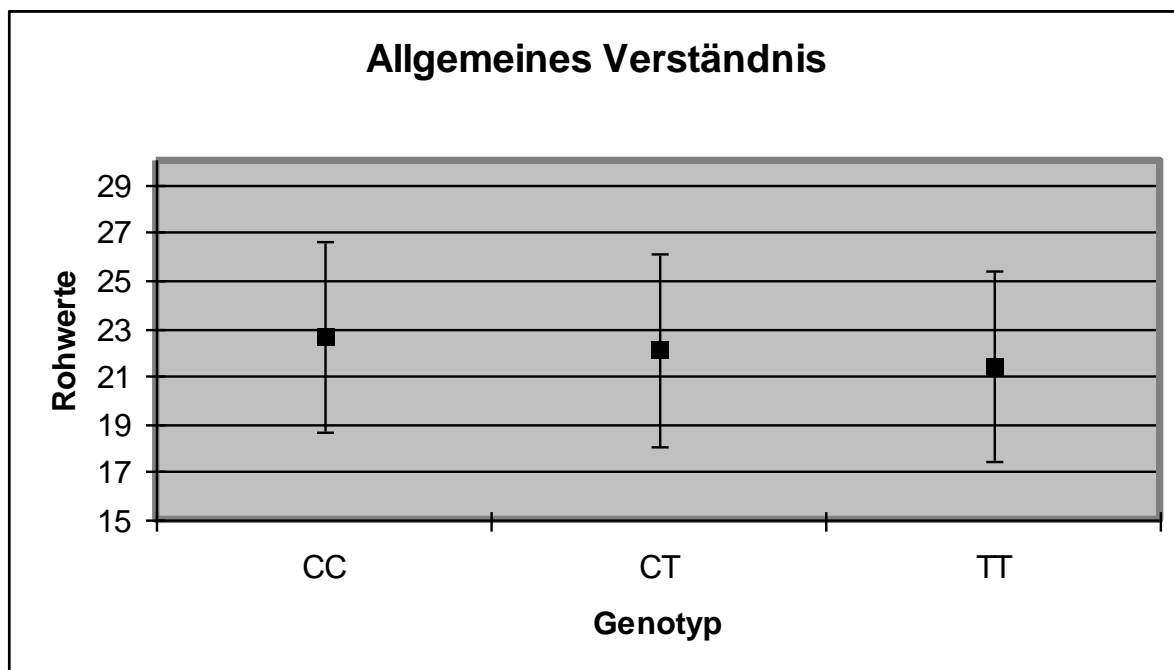


Abbildung 15: Im Vergleich MW und SD für die Genotypen CC/CT vs. TT im Untertest Allgemeines Verständnis

### 4.2.3 Allelverteilung des Polymorphismus rs17033903

Die Allelverteilung innerhalb der Probandengruppe wird in Tabelle 20 verdeutlicht.

Tabelle 20: Allelverteilung im SNP rs17033903

	SNP rs17033903		GESAMT N (%)
	C N (%)	T N (%)	
<b>Gesamt</b>	230 (23,7)	740 (76,3)	970 (100)

Nach den absoluten Zahlen war das T-Allel mit 76,3% wesentlich häufiger als das C-Allel mit 23,7% vertreten.

### 4.2.4 Assoziation der Allelverteilung des Polymorphismus rs17033903 zum HAWIE-R

Es folgt die tabellarische Darstellung der Ergebnisse der kognitiv erbrachten Leistungen in den Tests des HAWIE-R in Assoziation mit der Allelverteilung im Polymorphismus rs17033903. Aufgeführt sind die Ergebnisse der C- und T- Allel Träger im Gesamt-, Handlungs- und Verbal- IQ-Test, sowie den Untertests des HAWIE-R.

Tabelle 21: Assoziation des Intelligenzquotienten im HAWIE-R mit der Allelverteilung des SNP rs17033903

Intelligenzquotient	Allel		F	P
	C (n=230)	T (n=740)		
	MW (SD)	MW (SD)		
<b>HAWIE – R</b>				
<b>Gesamt - IQ</b>	116,6 (14,6)	115,1 (14,2)	1,798	0,180
<b>Verbal - IQ</b>	114,1 (14,0)	112,5 (13,9)	2,325	0,128
<b>Handlungs - IQ</b>	113,7 (14,2)	112,7 (13,7)	0,675	0,411

df=1/965

Wie aus Tab. 21 deutlich wird, konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mittelwerte der Rohpunkte zwischen den einzelnen IQ-Leistungen kognitiver Fähigkeiten und der Allelverteilung gemessen werden.

Im Untertest des Verbalteils Allgemeines Verständnis ( $F=7,068$ ,  $df=1/964$ ,  $p=0,008$ ) zeigte sich ein signifikantes Ergebnis in Bezug auf die Allelverteilung (siehe hierzu auch Tab.22).

Die C-Allel Träger erzielten mit einem Signifikanzwert von  $p=0,008$  höhere mittlere Werte (22,2) als die Gruppe der T-Allel Träger mit 21,6 mittleren Punktwerten (vgl. hierzu auch Abb. 16).

Tabelle 22: Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R assoziiert mit der Allelverteilung des SNP rs17033903

	Allel		F	P
	C (n=230)	T (n=740)		
	MW (SD)	MW (SD)		
<b>Verbaltests</b>				
<b>Allgemeines Wissen</b>	17,5 (3,9)	17,4 (3,9)	0,002	0,961
<b>Zahlennachsprechen</b>	15,2 (4,0)	14,8 (3,9)	1,172	0,279
<b>Wortschatztest</b>	23,0 (4,8)	22,9 (4,8)	0,003	0,955
<b>Rechnerisches Denken</b>	13,9 (3,3)	14,0 (3,2)	0,136	0,712
<b>Allgemeines Verständnis</b>	22,2 (2,9)	21,6 (3,2)	7,068	<b>0,008</b>
<b>Gemeinsamkeiten finden</b>	27,1 (3,8)	26,7 (3,8)	1,765	0,184
<b>Handlungstests</b>				
<b>Bilder ergänzen</b>	13,8 (2,4)	13,7 (2,6)	0,058	0,810
<b>Bilder ordnen</b>	30,1 (11,6)	29,5 (11,4)	0,139	0,709
<b>Mosaik Test</b>	34,7 (9,4)	33,7 (8,4)	2,296	0,130
<b>Figuren legen</b>	31,8 (5,7)	31,6 (5,9)	0,190	0,663
<b>Zahlen - Symbol - Test</b>	57,5 (12,8)	57,7 (12,2)	0,175	0,676

$df=1/965$

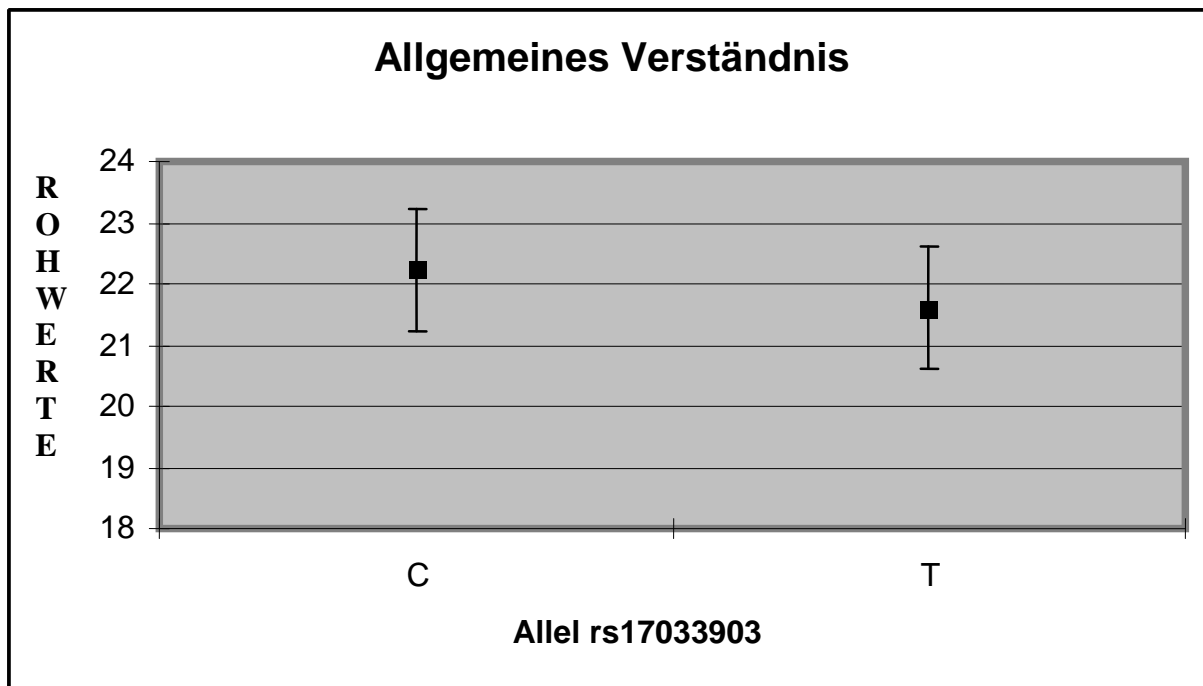


Abbildung 16: Im Vergleich MW und SD für die C- und T- Allele im Untertest Allgemeines Verständnis

#### 4.2.5 C- Allelträger des SNP rs17033903

In der folgenden Untersuchung wurden alle Träger des C-Allels (Genotypen C/C und C/T) zusammengefasst und denjenigen gegenübergestellt, die homozygot für das T-Allel (Genotyp T/T) waren. Ziel war die Klärung eines möglichen genetischen Vorteils einer der beiden Gruppen hinsichtlich der Leistungen in den kognitiven Tests.

Die Häufigkeitsverteilung des Genotypen T/T war mit 58,1% im Vergleich zu den gegenübergestellten Genotypen C/C und C/T mit 41,9% etwas höher (Tab. 23).

Tabelle 23: Verteilung der C-Allel Träger im Vergleich zu den homozygoten T-Allel Trägern

	SNP rs17033903		GESAMT N (%)
	C/C + C/T N (%)	T/T N (%)	
<b>Gesamt</b>	203 (41,9)	282 (58,1)	485 (100)

Die Ergebnisse des Gesamttests sowie der Untertests des HAWIE-R im Vergleich der Leistung kognitiver Fähigkeiten der Genotypen C/C und C/T zu T/T sind in den folgenden beiden Tabellen dargestellt.

Tabelle 24: Assoziation des Intelligenzquotienten im HAWIE-R mit dem Genotyp C/C und C/T mit T/T

<b>Intelligenzquotient</b>	<b>Genotyp</b>		<b>F</b>	<b>p</b>
	<b>T/T (n=282)</b>	<b>C/C + C/T (n=203)</b>		
	MW (SD)	MW (SD)		
<b>Gesamt - IQ</b>	114,8 (14,0)	116,2 (14,6)	1,203	0,273
<b>Verbal - IQ</b>	112,3 (13,9)	113,7 (13,9)	1,599	0,207
<b>Handlungs - IQ</b>	112,6 (13,5)	113,5 (14,3)	0,382	0,537

df= 1/480

Wie Tab. 24 verdeutlicht, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Intelligenzquotienten und der Genotypenverteilung bezüglich erbrachter kognitiver Leistungen gemessen werden.

Im Verbalteil des HAWIE-R zeigte sich im Untertest Allgemeines Verständnis ( $F=7,033$ ,  $df=1/480$ ,  $p=0,008$ ) ein signifikanter Unterschied bezüglich der Genotypenverteilung und den erzielten kognitiven Leistungen (vgl. hierzu auch graphische Darstellung in Abb. 17).



Tabelle 25: Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R assoziiert mit dem Genotyp C/C und C/T mit T/T

	<b>Genotyp</b>		<b>F</b>	<b>p</b>
	<b>T/T (n=282)</b>	<b>C/C + C/T (n=203)</b>		
	MW (SD)	MW (SD)		
<b>Verbaltests</b>				
<b>Allgemeines Wissen</b>	17,4 (3,9)	17,4 (3,8)	0,003	0,959
<b>Zahlennachsprechen</b>	14,8 (3,9)	15,1 (4,0)	0,573	0,450
<b>Wortschatztest</b>	22,9 (4,9)	23,0 (4,8)	0,002	0,961
<b>Rechnerisches Denken</b>	14,0 (3,1)	13,9 (3,4)	0,471	0,493
<b>Allgemeines Verständnis</b>	21,4 (3,2)	22,2 (3,0)	7,033	<b>0,008</b>
<b>Gemeinsamkeiten finden</b>	26,6 (3,8)	27,0 (3,8)	1,250	0,264
<b>Handlungstests</b>				
<b>Bilderergänzen</b>	13,7 (2,6)	13,7 (2,5)	0,001	0,979
<b>Bilderordnen</b>	29,4 (11,2)	30,0 (11,8)	0,159	0,690
<b>Mosaik - Test</b>	33,5 (8,2)	34,5 (9,3)	1,569	0,211
<b>Figurenlegen</b>	31,5 (5,9)	31,8 (5,8)	0,273	0,602
<b>Zahlen - Symbol - Test</b>	57,9 (12,0)	57,4 (12,8)	0,407	0,524

df= 1/480

Im Untertest Allgemeines Verständnis ( $F=7,033$ ,  $df= 1/480$ ,  $p=0,008$ ) erzielten die Genotypen C/C und C/T mit einem Signifikanzwert von  $p=0,008$  höhere mittlere Werte (22,1) als die Gruppe der homozygoten T/T Genotypen mit 21,4 mittleren Punktwerten.

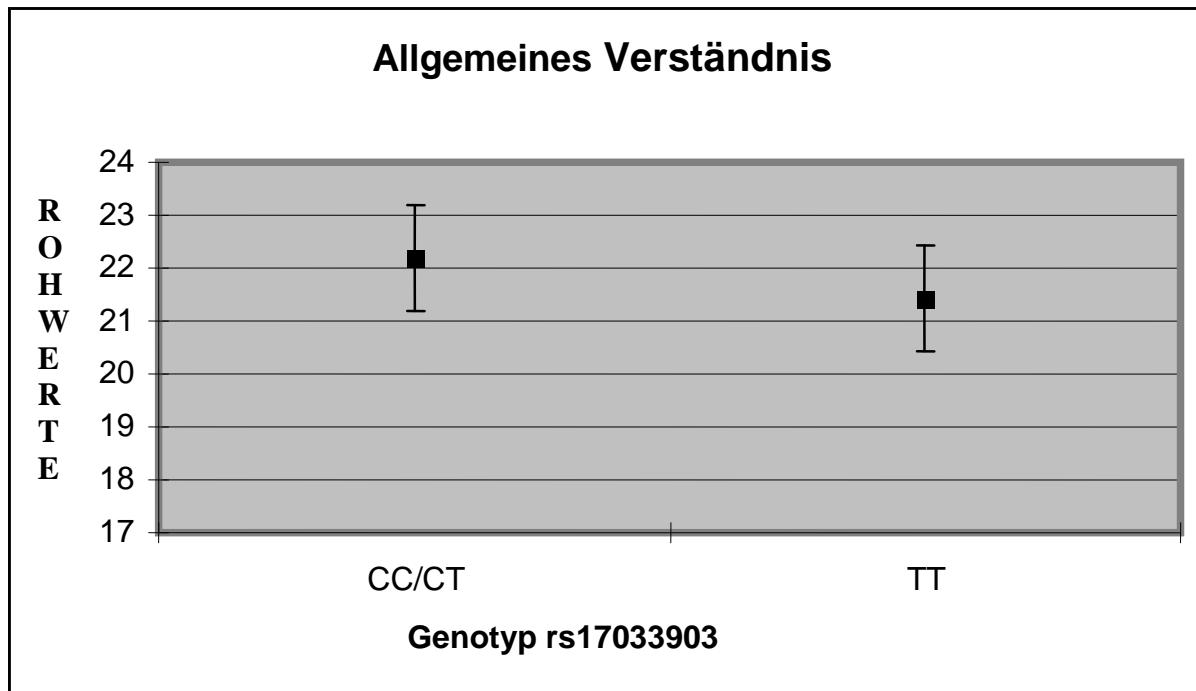


Abbildung 17: Im Vergleich MW und SD für die Genotypen CC/CT vs. TT im Untertest Allgemeines Verständnis

#### 4.2.6 T- Allelträger des SNP rs17033903

Anschließend wurden alle Träger des T-Allels zusammengefasst und mit denjenigen verglichen, die homozygot für das C-Allel waren.

Diese Statistik umfasst einen Vergleich des Genotyp C/T und T/T mit dem homozygoten Genotyp C/C, in Bezug auf einen Vorteil in der Leistung kognitiver Fähigkeiten.

Tabelle 26: Verteilung der T-Allel Träger und der homozygoten C-Allel Träger

	SNP rs17033903		GESAMT N (%)
	C/C N (%)	C/T + T/T N (%)	
<b>Gesamt</b>	27 (5,6)	458 (94,4)	485 (100)

Der Genotyp C/C war mit 5,6% seltener vertreten als die gegenübergestellten Genotypen C/T und T/T mit 94,4%.

Die Ergebnisse des Gesamttests sowie der Untertests des HAWIE-R im Vergleich der Leistung kognitiver Fähigkeiten der Genotypen C/T und T/T zu C/C sind in den folgenden beiden Tabellen dargestellt.

Tabelle 27: Assoziation des Intelligenzquotienten im HAWIE-R mit dem Genotyp C/T und T/T mit C/C

Intelligenzquotient	Genotyp		F	p
	C/C (n=27)	C/T + T/T (n=485)		
	MW (SD)	MW (SD)		
<b>Gesamt - IQ</b>	119,3 (14,2)	115,2 (14,3)	1,471	0,226
<b>Verbal - IQ</b>	117,0 (14,8)	112,6 (13,9)	1,732	0,189
<b>Handlungs - IQ</b>	115,6 (13,2)	112,8 (13,9)	0,779	0,378

df=1/480

Aus Tabelle 27 wird ersichtlich, dass weder für den Verbal-, ( $F=1,732$ ,  $df=1/480$ ,  $p=0,189$ ), noch den Handlungs-, ( $F=0,779$ ,  $df=1/480$ ,  $p=0,378$ ), oder den Gesamt-Intelligenzquotienten ( $F=1,471$ ,  $df=1/480$ ,  $p=0,226$ ) ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Genotypenverteilung und erbrachten kognitiven Leistungen beobachtet werden konnte.

Wie aus Tab. 28 hervorgeht, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mittelwerte der Rohpunkte zwischen den einzelnen IQ-Leistungen und den Untertests des HAWIE-R und der Genotypenverteilung.

Tabelle 28: Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R assoziiert mit dem Genotyp C/C und T/T mit C/T

	<b>Genotyp</b>		<b>F</b>	<b>p</b>
	<b>C/C (n=27)</b>	<b>C/T + T/T (n=485)</b>		
	MW (SD)	MW (SD)		
<b>Verbaltests</b>				
<b>Allgemeines Wissen</b>	17,7 (4,1)	17,4 (3,9)	0,002	0,961
<b>Zahlennachsprechen</b>	16,0 (3,9)	14,9 (3,9)	1,541	0,215
<b>Wortschatztest</b>	23,7 (4,8)	22,9 (4,8)	0,084	0,773
<b>Rechnerisches Denken</b>	14,4 (2,8)	13,9 (3,3)	0,294	0,588
<b>Allgemeines Verständnis</b>	22,7 (2,2)	21,7 (3,2)	1,589	0,208
<b>Gemeinsamkeiten finden</b>	27,7 (3,9)	26,7 (3,8)	1,190	0,276
<b>Handlungstests</b>				
<b>Bilderergänzen</b>	14,2 (1,9)	13,7 (2,6)	0,468	0,494
<b>Bilderordnen</b>	30,4 (10,7)	29,6 (11,5)	0,019	0,890
<b>Mosaik - Test</b>	36,0 (10,1)	33,8 (8,6)	1,677	0,196
<b>Figurenlegen</b>	31,8 (5,4)	31,6 (5,9)	0,005	0,941
<b>Zahlen - Symbol - Test</b>	58,8 (12,6)	57,6 (12,3)	0,093	0,761

df= 1/480

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen Allel- und Genotypenverteilung der beiden Polymorphismen rs11935705 und rs17033903 im TACR3 Gen bezüglich kognitiver Leistungen untersucht. Zur Objektivierung der kognitiven Fähigkeiten wurde der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) mit seinen Subtests durchgeführt. Zusätzlich wurden die homozygoten Allelträger bezüglich ihrer erbrachten kognitiven Leistungen mit den übrigen Studienteilnehmern verglichen.

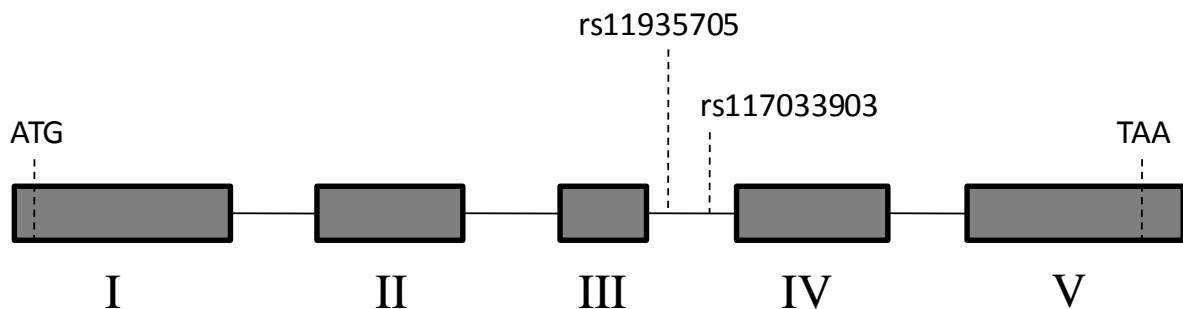


Abbildung 18: Schematische Struktur des kodierenden Gens für den NK3 Rezeptor mit den untersuchten SNPs

In Abbildung 18 dargestellt ist die schematische Struktur des kodierenden Gens für den NK3 Rezeptor mit fünf Exons (I-V), dem ATG Codon in Exon 1 und dem Stop-Codon (TAA) in Exon 5 sowie vier Introns und die Lage der untersuchten SNPs in Intron 3.

In der Analyse des SNP rs11935705 zeigten sich signifikante Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs zum Verbal - IQ mit besseren Leistungen für das A-Allel sowohl für die Genotypenfrequenz ( $p=0,018$ ), als auch für die Allelverteilung ( $p=0,008$ ). Zudem konnten Träger des homozygoten Genotypen A/A im Vergleich zu den G- Allelträgern bessere Ergebnisse erzielen ( $p=0,005$ ).

Ferner zeigten sich in den Untertests Allgemeines Wissen sowie Allgemeines Verständnis jeweils signifikante Ergebnisse mit besseren Testergebnissen der A-Allelträger in der Genotypenfrequenz sowie in der Allelverteilung. Im Vergleich mit den homozygoten Genoty-

pen A/A zeigte sich auch hier eine Überlegenheit gegenüber den Genotypen G/G und A/G. Dabei ist für den Untertest Allgemeines Wissen nicht nur der Grad des Allgemeinwissens, sondern auch der Umfang des Wortschatzes von Bedeutung (Tewes, 1991).

Dagegen ergaben sich signifikante Werte bezüglich des Zusammenhanges von Zahlen-Symbol-Test und dem homozygoten Genotyp G/G im Vergleich mit den Genotypen A/G bzw. A/A ( $p=0,014$ ). Auch Träger des homozygoten Genotypen G/G konnten im Vergleich zu den A-Allelträgern bessere Ergebnisse erzielen ( $p=0,005$ ). Zusammenfassende Darstellung in Tabelle 29.

Tabelle 29: Signifikante Unterschiede und Trends bezogen auf Assoziationen von Genotypen- und Allelverteilung mit Ergebnissen im HAWIE-R für den SNP rs11935705

	<b>Genotypen</b>	<b>Allel</b>	<b>G-Allelträger</b>	<b>A-Allelträger</b>
<b>Verbal - IQ</b>	AA>GG>AG $p=0,018$	A>G $p=0,008$	AA>GG+AG $p=0,005$	GG>AG+AA $p=0,073$
<b>Allg. Wissen</b>	AA>GG>AG $p=0,072$	A>G $p=0,041$	AA>GG+AG $p=0,023$	GG>AA+AG n.s.
<b>Wortschatztest</b>	GG>AA>AG $p=0,018$	A>G n.s.	AA>GG+AG $p=0,037$	GG>AA+AG n.s.
<b>Allg. Verständnis</b>	AA>GG>AG $p=0,014$	A>G $p=0,018$	AA>GG+AG $p=0,005$	GG>AA+AG n.s.
<b>Gemeinsamkeiten finden</b>	AA>GG>AG n.s.	A>G $p=0,094$	AA>GG+AG n.s.	AA+AG>GG n.s.
<b>Zahlen-Symbol-Test</b>	GG>AA>AG $p=0,014$	G>A n.s.	GG+AG>AA n.s.	GG>AA+AG $p=0,005$

Für den SNP rs17033903 zeigten sich signifikante Ergebnisse bezüglich des Untertests Allgemeines Verständnis mit besseren Leistungen für das C-Allel sowohl für die Genotypenfrequenz ( $p=0,027$ ), als auch für die Allelverteilung ( $p=0,008$ ). Zudem konnten Träger des homozygoten Genotypen C/C im Vergleich zu den T-Allelträgern bessere Ergebnisse erzielen ( $p=0,008$ ).

Im Vergleich aller T-Allelträger, C/T und T/T, mit dem homozygoten Genotyp C/C konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Zusammenfassende Darstellung in Tabelle 30.

Tabelle 30: Darstellung der signifikanten Unterschiede bezogen auf Genotypen- und Allelverteilung mit Ergebnissen im HAWIE-R für den SNP rs17033903

	Genotypen	Allel	C-Allelträger	T-Allelträger
Allgem. Verständnis	CC>CT>TT p=0,027	C>T p=0,008	CC+CT>TT p=0,008	CC>CT+TT n.s.

## 5.2 Diskussion der Methodik

### Stichprobe

Die Teilnehmer dieser Studie stammten alle aus dem Raum München, so dass es sich um eine Population aus einem geographisch begrenzten Gebiet handelte. Die Einladungen zur Teilnahme wurden per Zufall über das Adressverzeichnis des Einwohnermeldeamtes verschickt, wodurch eine repräsentative Stichprobe gewährleistet wurde.

Um ein einheitliches Probandenkollektiv zu erzielen, das frei von neuropsychiatrischen Erkrankungen sein sollte, und so eine Beeinflussung der Ergebnisse zu vermeiden, wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen können kognitive Leistungen beeinflussen. Exemplarisch zeigte eine Studie aus den USA, dass bei älteren Patienten mit Depressionen im Verlauf eine erhöhte depressive Symptomatik mit einem Rückgang des episodischen Lernens und Gedächtnisses assoziiert ist (González et al., 2008).

Als weiteres Beispiel sei der Morbus Parkinson erwähnt, wobei bei dieser Erkrankung zusätzlich zu den charakteristisch zu beobachtenden motorischen Defiziten schon in frühen Stadien kognitive Defizite erscheinen (Johnson et al., 2004). Neben der Beeinträchtigung der Kognition (Zgaljardic et al., 2003) und der Wahrnehmung (Amick et al., 2003) führt diese Krankheit auch zu neuropsychiatrischen Symptomen (Aarsland et al., 1999).

In der vorliegenden Studie wurden Personen ohne psychiatrische oder neurologische Erkrankungen mit gesunden Verwandten 1. Grades eingeschlossen. Suchterkrankungen, Drogen- und Medikamentenanamnese mussten negativ sein. Alkoholabusus war ein Ausschlusskriterium, da übermäßiger Alkohol zu einer Beeinträchtigung der Kognition und Entscheidungsfindung führt (Phillips et al., 2010).

Im Rahmen des *Family History Assessment Modul* (FHAM) erfolgte der Ausschluss hereditärer Krankheiten in der Verwandtschaft ersten bis vierten Grades.

Die Stichprobengröße umfasste in dieser Studie mit 485 Probanden ein mittleres Kollektiv, so dass trotz weiterer Einschlusskriterien eine zuverlässige Assoziationsfindung nicht zwingend gewährleistet ist, da der Stichprobenumfang das Testergebnis maßgeblich beeinflussen kann. Die Wahrscheinlichkeit, mit der eine falsch-negative Wahrscheinlichkeit vermieden wird, ist die sogenannte statistische *power*, also die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Unterschied (sofern vorhanden) nachgewiesen werden kann (Schulz et al., 2005). Diese wird von der Größe der Stichprobe beeinflusst, wobei gerade für die Assoziationsstudie ein Probandenkollektiv von einigen tausenden Individuen benötigt wird (Colhoun et al., 2003). Andererseits konnte in unserer Studie durch Ein- und Ausschlusskriterien eine homogene Stichprobe erzielt werden, so dass die Probandenanzahl für unsere Testungen ausreichend war.

### Ethnizität

Nach dem Populationsgenetiker Luigi Luca Cavalli-Sforza und seinen Mitarbeitern sind 84,4% unserer DNA-Vielfalt auf Unterschiede zwischen den Individuen zurückzuführen, 10,8% für Unterschiede zwischen den kontinentalen Populationen verantwortlich und die restlichen 4,7% sind ethnische Unterschiede zwischen den Populationen auf demselben Kontinent (Meisenberg, 2003). Durch den Genfluss insbesondere bedingt durch Migration sind sich benachbarte Populationen immer ähnlicher als geographisch voneinander entfernte (Barbujani et al., 1997).

Aufgrund der Tatsache, dass populationsbezogene genetische Faktoren in der Lage sind, Studien zu beeinflussen oder positive Assoziationen simulieren, wurden in der vorliegenden Arbeit nur freiwillig teilnehmende deutschstämmige Probanden (Kriterium war hierbei eine deutsche Abstammung über mindestens zwei Generationen) aus dem Raum München eingeschlossen. Die Auswahl erfolgte dabei zufällig über das Einwohnermeldeamtregister.

Einen interessanten Vergleich der Allel- und Genotypenverteilung mit anderen Populationen bietet das *International HapMap Project*. Dieses Programm ist ein Zusammenschluss von Wissenschaftlern und Förderorganisationen aus Kanada, China, Japan, Nigeria, Großbritannien und den USA, das als öffentliche Ressource zur Forschung entwickelt worden ist, um Gene zu finden, die mit Krankheiten assoziiert sind (The International HapMap Consortium, 2004).

Die Verteilung der Genotypen des rs11935705 für die unterschiedlichen ethnischen Gruppen aus dem HapMap Project ist in Tab. 31 aufgeführt. Wie tabellarisch veranschaulicht zeigte sich für den Polymorphismus rs11935705 in der vorliegenden Studie im Vergleich zu der



kaukasischen Population des HapMap Projects ein ähnliches Verteilungsmuster in der Genotypenverteilung, so dass eine Vergleichbarkeit mit anderen kaukasischen Stichproben gerechtfertigt ist.

In der kaukasischen Referenzgruppe CEU überwog der Genotyp A/A mit einer Häufigkeitsverteilung von 59,3% sowie er auch für unseren Polymorphismus mit 63,4% am häufigsten vertreten war. Korrelierend hierzu war der Genotyp G/G mit jeweils nur 3,4% vertreten.

Zwischen den einzelnen Gruppen des HapMapProjects zeigten sich unterschiedliche Verteilungsmuster. Der Genotyp G/G tauchte in den asiatischen Gruppen HCB sowie JPT nicht auf, während sich die prozentuale Verteilung der afrikanischen Gruppe YRI ähnlich der europäischen verhielt.

Tabelle 31: Genotypenfrequenz des SNP rs11935705 in verschiedenen Populationsstichproben des *International HapMap Projects*.

POPULATION	GENOTYP			
	AA	AG	GG	n
<b>SNP RS11935705</b> Studienkollektiv	63,4 %	31,6 %	5,0 %	459
<b>HAPHAP CEU</b> Einwohner aus Utah/USA mit Vorfahren aus Nord- u. Westeuropa	59,3 %	37,3 %	3,4 %	59
<b>HapHap HCB</b> Han-Chinesen aus China	100 %	0,0 %	0,0 %	45
<b>HapHap JPT</b> Japaner aus Tokyo	80,0 %	20,0 %	0,0 %	45
<b>HapHap YRI</b> Yornba aus Ibadan/Nigeria	38,3 %	53,3 %	8,3 %	60

Die unterschiedlichen Verteilungsmuster der Genotypen innerhalb der Ethnizitäten verdeutlichen den Einfluss der Abstammung auf die Merkmalsverteilung. Mit dem Probandenkollektiv der vorliegenden Studie ist aufgrund der Genotypenfrequenz am ehesten die CEU Gruppe mit ihrer europäischen Abstammung zu vergleichen.

Anhand des *International HapMap Projects* wurde auch für den Polymorphismus rs17033903 eine Allel- und Genotypenverteilung innerhalb verschiedener Populationen verglichen (Tabelle 32).

Die Verteilung der Allel- und Genotypenfrequenzen der vorliegenden Studie zeigte auch hier ein ähnliches Verteilungsmuster zu der kaukasischen Population des HapMap Projects, so dass dieses am ehesten dem in dieser Arbeit einbezogenen Probandenkollektiv entspricht.

Hier präsentierte sich der Genotyp C/C mit nur 1,7% sowie der Genotyp T/T mit einer überwiegenden Mehrheit von 55,9%.

Im Vergleich der Gruppen untereinander zeigten auch die asiatischen Gruppen HCB sowie JPT den größten prozentualen Anteil in der T/T Genotypenverteilung und eine Unterrepräsentation des C/C Genotypen. In der afrikanischen Referenzgruppe YRI war der C/C Genotyp nicht vertreten.

Tabelle 32: Allel- und Genotypenfrequenz für den SNP rs17033903 verschiedener Populationsstichproben des *International HapMap Projects und Coriell Institute for Medical Research*

POPULATION	ALLEL			GENOTYP			
	C	T	n	CC	CT	TT	n
<b>SNP rs17033903</b> Studienkollektiv	23,7 %	76,3 %	970	5,6 %	36,3 %	58,1 %	485
<b>HAPHAP CEU</b> Einwohner aus Utah/USA mit Vorfahren aus Nord- u. Westeuropa	22,9 %	77,1 %	118	1,7 %	42,4 %	55,9 %	59
<b>HapHap HCB</b> Han-Chinesen aus China				15,6 %	33,3 %	51,1 %	45
<b>HapHap JPT</b> Japaner aus Tokyo				6,7 %	40,0 %	53,3 %	45
<b>HapHap YRI</b> Yornba aus Ibadan/Nigeria				0,0 %	11,7 %	88,3 %	60

Die Genotypen – und Allelverteilung des verwendeten Probandenkollektives für den SNP rs11935705 sowie rs17033903 entsprechen im Vergleich mit den aufgeführten Populationen am ehesten den europäischen Populationsstichproben (HapMap CEU). Unter Berücksichtigung der variierenden Ergebnisse in den unterschiedlichen Populationen wird die Bedeutung der differenzierten Begutachtung bezüglich der Studienzusammensetzung hinsichtlich der Beurteilung und Bewertung deutlich.

Mit Hilfe selektiver Auswahlkriterien und unter der Voraussetzung von Deutschstämmigkeit über zwei Generationen wurde in der vorliegenden Studie versucht, die Rate an falsch-positiven Assoziationen zu minimieren, eine allgemeingültige Aussage kann auf Grund der populationsspezifischen Verteilung jedoch nicht gemacht werden.

### Testverfahren

Mit den an dieser Studie beteiligten Personen wurde der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene-Revision durchgeführt. Anhand dieses Intelligenztests sollte einerseits die Beurteilung spezifischer Fähigkeiten anhand der einzelnen Untertests und andererseits die IQ-Ermittlung im Verbal-, Handlungs-, und Gesamtbereich gegeben sein. Bereits Dahl kritisierte 1968, dass die Skalen nach Wechsler keine validen differentialdiagnostischen Aussagen ermöglichen konnten (Dahl, 1968).

Die Durchführung des Tests erfolgte im Einzelgespräch zwischen Testleiter und Proband. Auch wenn der Testleiter erst nach absolviertem Studium der Testanweisungen sowie einer korrekten Durchführung der verschiedenen Tests unter den Augen der Studienleitung für die Durchführung befugt war, so lag die Bewertung von einzelnen nicht eindeutig zuzuordnenden Antworten im Rahmen der Testungen in seinem subjektivem Ermessen und beeinflusste so direkt das Ergebnis. Auch wenn durch festgelegte Kriterien eine Durchführungsobjektivität gegeben sein sollte, handelte es sich vielmehr um einen Individualtest, der kaum die Objektivität von Multiple- Choice Fragen erreichen kann.

Die Testung erfolgte in den Räumen der psychiatrischen Universität München und richtete sich nach der zeitlichen Verfügbarkeit des Probanden. Hierbei ist mit unterschiedlichen Testergebnissen im Zusammenhang mit tageszeitlichen Differenzen zu rechnen, da das Konzentrationsvermögen Tageszeitschwankungen unterliegt und diesbezüglich keine Durchführungsobjektivität gewährleistet werden kann.

Dem Probanden wurde vermittelt, dass sich ihm im Rahmen dieses Tests eine gute Möglichkeit bietet, seine Fähigkeiten unter Beweis zu stellen. Sympathische bzw. unsympathische Interaktionen zwischen Prüfer und Proband prägen jedoch unvermeidlich die Prüfungssituation, so dass von einer Beeinträchtigung der Objektivität auszugehen ist. Auch psychische Faktoren wie z.B. Versagensangst können das Ergebnis manipulieren und verfälschte Ergebnisse widerspiegeln.

Desweiteren scheint es auch nicht unerhebliche Interaktionen mit dem endokrinen System in Bezug auf erbrachte kognitive Leistungen (Morley et al., 2001; Toga et al., 2005) zu geben. Es konnte gezeigt werden, dass kognitive Fähigkeiten unter schwankenden Hormonspiegel unterschiedlich ausgeprägt sein können. Dies konnte sowohl für den weiblichen Menstruati-

onszyklus als auch für den täglich oder jahreszeitlich wechselnden männlichen Testosteronspiegel dokumentiert werden (Ali et al., 2009).

Obgleich die Intelligenztestung nach dem Standardverfahren des HAWIE-R aufgrund genannter Einwände an Objektivität einbüßt, so ermöglicht sie dennoch eine qualitative Beurteilung der Testperson (Tewes, 1994). Der Testleiter kann im direkten Kontakt an der Problembewältigung und Aufgabenlösung des Probanden teilnehmen und individuelle Strategien in das Gesamtbild miteinbeziehen.

In Hinblick auf eine Objektivitätsoptimierung ist exemplarisch als alternatives Testverfahren der Intelligenz-Struktur-Test 2000 R zu nennen. Hierbei werden anhand von zwei Modulen und verschiedenen Subtests die fluide und kristalline Intelligenztheorie nach Cattell und Horn (Cattell, 1963) erfasst. Verbale, numerische und figurale Intelligenz sowie Merkfähigkeit und schlussfolgerndes Denken werden in verschiedenen Aufgabenfeldern überprüft. Von Vorteil scheint hier die durch „präzise Anweisungen und standardisiertes Testmaterial bzw. Auswertungsmaterialien (Schablonen) gewährleistete Durchführungs- und Auswertungsobjektivität (Schmidt-Atzert, 2008)“. Die Durchführung des Intelligenz-Struktur-Test 2000 R wäre ein alternatives Testverfahren, um signifikante Ergebnisse unserer Studie zu überprüfen.

### Genotypisierung

Die Genotypisierung der beiden Polymorphismen erfolgte mit der MALDI-TOF-Massenspektrometrie. Diese Methode zeichnet sich durch Einfachheit, Genauigkeit und eine gute Auflösung aus (Aebersold et al., 2003). Nukleinsäuren von 2 bis über 2000 Nukleotide können mit dem MALDI-TOF System detektiert werden (Berkenkamp et al., 1998). Die DNA – Fragmente dürfen nicht zu groß sein ( $< 30$  Basen), und als minimales Probenvolumen benötigt das System nur ein paar Nanoliter (Little et al., 1997). Ein weiterer Vorteil ist die Geschwindigkeit der Analyse, die einschließlich Interpretation weniger als 10 Sekunden beträgt (Chiu et al., 1999). Die vollautomatische Durchführung sowie der Verzicht auf Farbstoffe und eine direkte Auswertung durch Peaks mit einem hohen Maß an Präzision sprechen für das System.

### 5.3 Diskussion der Ergebnisse

Ein großer Anteil der Varianz höherer kognitiver Funktionen in der Bevölkerung ist durch genetische Faktoren bedingt (Friedman et al., 2008).

Der allgemeine Intelligenzfaktor (g), der sich auf das bezieht, was allen kognitiven Fähigkeiten gemeinsam ist, ist ein wichtiges Ziel für die molekulargenetische Forschung, da multivariate quantitative genetische Studien gezeigt haben, dass die gleiche Gruppe von Genen verschiedene kognitive Fähigkeiten beeinflussen kann (Butcher et al., 2008).

Die vorliegende Studie soll einen Beitrag zur Aufklärung liefern, inwiefern die beiden untersuchten Polymorphismen im TACR3 Gen mit kognitiven Leistungen im HAWIE-R assoziiert sind. Single Nucleotide Polymorphismen können zwar durch funktionelle Veränderung oder direkten Einfluss auf verschiedene Eigenschaften einwirken, doch angesichts eines komplexen Sachverhaltes wie Kognition bzw. Intelligenz ist ein Zusammenspiel von Umweltfaktoren und genetischen Varianten sowie eine Beeinflussung durch die Regulierung weiterer Genvarianten zu erwarten.

Die beiden SNPs rs11935705 sowie rs17033903 liegen beide in einem Intron, so dass kein Aminosäureaustausch stattfindet und aufgrund ihrer Lage kein Einfluß auf das Spleißen zu erwarten ist; dennoch könnte es sich um eine regulatorische Sequenz handeln, die indirekt über Modulation weiterer Faktoren Einfluss nehmen kann. Weitere Studien sind hier notwendig, um mögliche Interaktionen des TACR3 Gens in der Rolle als Kandidatengen darzustellen.

In tierexperimentellen sowie pharmakologischen Studien konnten bereits Assoziationen des NK3 Rezeptorsystems zu kognitiven Fähigkeiten wie Lernen und Gedächtnis gezeigt werden (Siuciak et al., 2007). Signifikante Zusammenhänge der hier untersuchten SNPs im TACR3 Gen zur Kognition wurden in anderen Studien bisher jedoch nicht nachgewiesen.

Im Rahmen der Untersuchungen zeigten sich in der Analyse des SNP rs11935705 signifikante Ergebnisse bezüglich erbrachter Leistungen im Verbal-IQ für das A-Allel sowohl für die Genotypenfrequenz als auch für die Allelverteilung. Träger des homozygoten Genotypen A/A konnten im Vergleich zu den G-Allelträgern bessere Ergebnisse erzielen. Im Untertest Allgemeines Wissen zeigte sich ein signifikant besseres Testergebnis der A-Allelträger, so dass eine Assoziation des A-Allels mit höheren Leistungen in der Gedächtnisfunktion diskutiert werden kann.

Dagegen ergaben sich signifikante Werte bezüglich erbrachter Leistungen im Zahlen-Symbol-Test für den homozygoten Genotyp G/G im Vergleich mit den Genotypen A/G bzw. A/A. Auch Träger des homozygoten Genotypen G/G konnten im Vergleich zu den A-Allelträgern bessere Ergebnisse erzielen. Hier ist ein möglicher Vorteil der G-Allelträger in psychomotorischer Geschwindigkeit sowie Konzentrationsvermögen zu diskutieren.

In der Analyse des SNP rs17033903 zeigten sich signifikante Zusammenhänge bezüglich der Leistungen im Untertests Allgemeines Verständnis für Träger des C-Allels sowohl für die Genotypenfrequenz, als auch für die Allelverteilung. Träger des homozygoten Genotypen C/C konnten im Vergleich zu den T-Allelträgern bessere Ergebnisse erzielen. Ein Allel-Dosiseffekt (CC>CT>TT) ist ätiologisch zu diskutieren.

Die Rolle der untersuchten SNPs rs11935705 sowie rs17033903 im TACR3 Gen ist in diesem Zusammenhang nicht ausreichend geklärt, da vergleichbare Studien für diese Polymorphismen nicht gegenwärtig sind und weiterführende Vergleichsstudien fehlen. Die Studienergebnisse demonstrieren jedoch, dass die untersuchten Polymorphismen in einzelnen Testungen einen Effekt auf bestimmte kognitive Leistungen zeigen. Hierbei scheint insbesondere das A-Allel mit höhergradigen Gedächtnisfunktionen assoziiert zu sein.

Es wird vermutet, dass der NK3 Rezeptor bei Mäusen eine Rolle im Bereich Lernen und Gedächtnis spielt (Siuciak et al., 2007). In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass Mäuse, denen das TACR3 Gen fehlte, in kognitionsspezifischen Aufgaben signifikant schlechtere Ergebnisse erzielten, als Mäuse der Vergleichsgruppe mit jenem Gen. In anderen allgemein ausgerichteten Aufgaben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Ursächlich ist eine verminderte dopaminerge Potenzierung im Rahmen einer fehlenden Aktivierung der Transmittersysteme bei den *knock out* Mäusen zu diskutieren. Inwieweit die Ergebnisse dieser Studie auf humane Prozesse übertragbar sind, müsste in weiteren Studien geprüft werden.

Die Interaktionen des NK3 Rezeptorsystems mit dem dopaminergen Systems, das als Schlüsselrolle für Lern- und Motivationsprozesse (Robbins et al., 2007; Berridge, 2007) Baustein kognitiver Prozesse ist, konnte anhand von weiteren Tiermodellen gezeigt werden. Das dopaminerge System hat seinen Ursprung in der Area tegmentalis ventralis (VTA), in der auch eine hohe Dichte von NK3 Rezeptoren nachgewiesen werden konnte (Chen et al., 1998), die unter anderem in den medialen präfrontalen Kortex sowie den Nucleus accumbens projizieren. Neben eines verstärkten extrazellulären Dopaminabflusses in den Nucleus accumbens sowie präfrontalen Kortex und Striatum nach Gabe eines NK3 Agonisten (Marco et al., 1998;

Nalivaiko et al., 1997), war es ebenso möglich dopaminerge Neurone mit NK3 Antagonisten zu blockieren.

Die Dopaminmodulation über das NK3 Rezeptorsystem bietet im Rahmen der Behandlung von Krankheiten aus dem psychiatrischen Formenkreis wie z.B. der Schizophrenie einen zusätzlichen Therapieansatz. Klinische Studien am Menschen wurden bereits mit den NK3 Rezeptor Antagonisten Osanetant und Talnetant durchgeführt und lassen eine Verbesserung der Positivsymptomatik bei Schizophrenie vermuten (Spooren et al., 2005). Über Interaktionen mit dem dopaminergen System scheint das NK3 Rezeptorsystem kognitive Prozesse beeinflussen zu können. Weiterführende kognitive Testungen am gesunden Probandenkollektiv stehen noch aus.

Neben einer dopaminergen Potenzierung konnte über die Aktivierung des NK3 Rezeptors auch eine Stimulierung und Freisetzung der biogenen Amine Serotonin, Noradrenalin, GABA und Acetylcholin gezeigt werden (Meltzer et al., 2006). Dabei spielen hemmende oder erregende Effekte auf kortikale und hippocampale pyramidale Neurone eine wichtige Rolle für kognitive Prozesse (Furuta et al., 2006; Harrison, 1999). Es wird im Allgemeinen geschätzt, dass Neurotransmitter nicht immer unabhängig voneinander agieren und dennoch sind interaktive Auswirkungen auf kognitive Fähigkeiten, zwischen oder innerhalb der kognitiven Transmissionssysteme, nicht ausreichend verstanden (Gu, 2002). NK3 exprimierende basale Vorderhirn Neurone bilden zudem einen zusätzlichen Signalweg in der kortiko – Basalganglienschleife, der den gemeinsamen Ausgangspunkt der Basalganglien umgeht und vielmehr direkt kontrollierend und modulierend auf kortikale Aktivitäten einwirkt (Furuta et al., 2006). Auch dieser Aspekt scheint für höhergradige kognitive Prozesse eine Rolle zu spielen.

Acetylcholin, das die Erregungsübertragung der meisten Teile des Gehirns einschließlich der basolateralen Amygdala, Cortex, Hippocampus und Thalamus steuert (Twyman, 2009), ist ein wichtiger Neurotransmitter und Neuromodulator im Rahmen kognitiver Prozesse wie Lernen und Gedächtnis. Im Rahmen der synergistischen sowie antagonistischen Interaktionen mit anderen Transmittern scheinen synergistische Interaktionen zwischen cholinergen und NMDA Rezeptoren eine Rolle in der kortikalen Plastizität zu spielen (Gu, 2002).

Bei systemischer Gabe von Senktide zeigte sich eine dosisabhängige Zunahme der Acetylcholinfreisetzung im Hippocampus, so dass eine muscarinerge sowie möglicherweise nicotinerge cholinerge Rezeptoraktivierung durch das NK3 System diskutiert wird (Emonds-Alt et al., 2002). Die lokale Applikation von Senktide als NK3 Agonist im Bereich der cholinergen Zellkörper (septaler Bereich) erhöhte deutlich die extrazelluläre Acetylcholin Kon-

zentration im gesamten Hippocampus (Emonds-Alt et al., 2002; Marco et al., 1998). Neben dem dopaminergen System scheint das NK3 Rezeptorsystem somit auch das cholinerge System zu potenzieren und so Einfluss auf kognitive Prozesse auszuüben.

In weiteren Tiermodellen konnte am Beispiel von Wüstenrennmäusen durch den Einsatz von NK3 Rezeptor Antagonisten eine Reduktion von ängstlichen und depressiven Verhaltensweisen gezeigt werden (Salomé et al., 2006), so dass eine Interaktion mit dem serotoninergen Systems vermutet wird. Ein gezeigter positiver Effekt der NK3 Rezeptor Antagonisten auf die Symptomatik der Schizophrenie Erkrankung (Meltzer et al., 2004) lässt eine Beeinflussung auf kognitiver Ebene wahrscheinlich erscheinen, da diese Erkrankung mit einer Beeinträchtigung der Kognition einhergeht.

Eine Assoziation bestimmter SNPs des TACR3 Gens zur Entwicklung des Krankheitsbildes der Schizophrenie konnte in einer Fall-Kontroll Studie an einer japanischen Populationsstichprobe jedoch ausgeschlossen werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Allel-, Genotypen-, oder Haplotypenfrequenz der auserwählten SNPs zwischen den schizophrenen Patienten und der Kontrollgruppe, so dass das TACR3 Gen wohl kaum mit der Entwicklung von schizophrenen Patienten in der japanischen Bevölkerung in Zusammenhang steht (Saito et al., 2008).

Die gezeigten mannigfaltigen Interaktionen des NK3 Rezeptorsystems auf verschiedenen kognitiven Ebenen kristallisierten das insbesondere bezüglich Kognition bisher nur gering untersuchte TACR3 Gen als interessantes Kandidatengen für Studien in Zusammenhang mit kognitiven Fähigkeiten. Es konnten einzelne Effekte genetischer Varianten zu kognitiven Leistungen gezeigt werden. Für weiterführende Aussagen sollten weitere SNPs diesbezüglich analysiert werden, da die Beurteilung komplexer Eigenschaften wie Kognition oder Intelligenz durch einzelne SNPs nur selten möglich ist.

## **5.4 Ausblick**

In der vorliegenden Arbeit wurden Zusammenhänge der SNPs rs11935705 und rs17033903 im TACR3 Gen in Bezug auf Kognition im Rahmen einer molekularbiologischen Assoziationsstudie beim Menschen untersucht.



Da vermutet wird, dass genetische Risikofaktoren zwischen den Ethnizitäten variieren, wäre zur Validierung dieser Ergebnisse eine Wiederholung der Studie mit verschiedenen ethnischen Populationen notwendig. Zudem ist eine weitere Analyse mit einer umfassenderen Anzahl und detaillierten Erfassung der SNPs im TACR3 Gen wünschenswert (Saito et al., 2008). Eine signifikante Assoziation bestimmter genetischer Variaten in Bezug auf diverse Erkrankungen hätte vermutlich auch Auswirkungen auf kognitiver Ebene und ebensolchen Testungen, so dass weiterführende Untersuchungen in diesem Bereich sinnvoll wären.

Auch wenn im Rahmen dieser Studie nur ein kleiner Beitrag zu diesem insgesamt komplexen Gebiet beigetragen werden kann, so stellt sie doch einen wichtigen Hinweis für die Beteiligung des TACR3 Gens in der Ausbildung und Entwicklung kognitiver Fähigkeiten dar.

Aufgrund der Lage der beiden Polymorphismen in einem Intron, ist jedoch zu bedenken, dass hier keine funktionellen oder kausalen Schlüsse gezogen werden können.

Durch alternatives Splicing wäre jedoch ein Einfluss auf die Transkription denkbar, da dies auch von Polymorphismen innerhalb von Introns verursacht werden kann (Shao et al., 2007). Einerseits ist über eine Veränderung der Sekundärstruktur die Bindung regulatorischer Proteine steuerbar, andererseits können die für den Spleißvorgang erforderlichen regulatorischen Sequenzen direkt betroffen sein.

Eine weitere Überlegung ist die Identifikation eines bestehenden Kopplungsungleichgewichtes (*Linkage Disequilibrium*, LD) der hier untersuchten SNPs rs11935705 sowie rs17033903 mit anderen funktionellen SNPs, um positive Assoziationen als Verbindung zu einem hier nicht untersuchten Polymorphismus zu detektieren. Von einem Kopplungsungleichgewicht wird bei einer häufigeren - als durch Zufall zu erwartenden - gemeinsamen Vererbung zweier Allele an benachbarten Genorten gesprochen. Wenngleich die Festlegung der LD Blöcke variieren kann, scheinen sich nach den bisherigen Untersuchungen jedoch keine funktionellen SNPs vorzufinden, so dass deren Rolle eher als geringfügig einzuschätzen ist.

Weiterführende Untersuchungen sind unabdingbar, um die Rolle des TACR3 Gens in Assoziation zur Kognition zu entschlüsseln und die vorliegenden Ergebnisse mit eventuell abweichenden Resultaten anderer Studien vergleichen und diskutieren zu können.

Die Prüfung weiterer – vor allem funktioneller - SNPs im TACR3 Gen auf mögliche Zusammenhänge mit kognitiven Fähigkeiten wäre für künftige Studie erforderlich.

Sinnvoll wäre eine Untersuchung der hier analysierten SNPs mit größeren Stichproben und einer zu dieser Arbeit konformen Methodik, um einen entsprechenden Vergleich erstellen zu können.

Hierbei ist die Allel- und Genotypenverteilung im Vergleich mit anderen Populationen zu berücksichtigen. Es zeigten sich sowohl für den rs11935705 als auch für den rs17033903 populationsbezogene differente Verteilungen, die in künftigen Studien beachtet werden sollten.

Für den rs11935705 ergaben sich sowohl in der europäischen, der afrikanischen und auch in der asiatischen Vergleichsstichprobe sehr unterschiedliche Allelverteilungen, während sich für den rs17033903 zumindest in der europäischen und interessanterweise japanischen Referenzgruppe ähnliche Verteilungen zeigten. Hier ist auch zu berücksichtigen, dass es sich bei den Referenzgruppen um relativ kleine Stichproben handelt, sodass die Ergebnisse eines Vergleichs mit einer entsprechend größeren Stichprobe von Interesse wären.

Vor allem die Interaktionen des NK3 Rezeptors mit den verschiedenen Transmittersystemen und dem damit verbundenen Einfluss auf die Pathophysiologie verschiedener Krankheitsbilder wie die Schizophrenie (Meltzer et al., 2008) unterstreichen die Bedeutsamkeit und das gegenwärtige Interesse an dem TACR3 Gen als Kandidatengen.

Für die Zukunft sind weiterführende Studien unabdingbar, um gerade die Vielfalt der Möglichkeiten in Hinblick auf pharmakologische Interaktionen des klinischen Einsatzes im kurativen Bereich ausschöpfen zu können. Hierbei können kognitive Studien ein adäquates Instrument und eine gute Hilfestellung zum Verständnis darstellen.

## 6 Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., Larsen, J.P., Lim, N.G., Janvin, C., Karlsen, K., Tandberg, E., Cummings, J.L.J. 1999. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J.Neurol Neurosurg Psychiatry*,67(4):492-496.
- Advenier, C., Joos, G., Molimard, M., Lagente, V., Pauwels, R. 1999. Role of tachykinins as contractile agonists of human airways in asthma. *Clin Exp Allergy*,29(5):579-584.
- Aebersold, R., Mann, M. 2003. Mass spectrometry-based proteomics.*Nature*,422:198-207.
- Aizawa, H., Koto, H., Nakano, H., Inoue, H., Matsumoto, K., Takata, S., Shigyo, M., Hara, N. 1997. The effect of a specific tachykinin receptor antagonist FK-224 on ozone-induced airway hyperresponsiveness and inflammation. *Respirology*,2:261-265.
- Ali, M.S., Suliman, M.I., Kareem, A., Iqbal, M. 2009. Comparison of gender performance on an intelligence test among medical students. *J Ayub Med Coll Abbottabad*,21(3).
- Almeida, T. A., Rojo, J, Nieto, P.M., Pinto, F.M, et al. 2004. Tachykinins and tachykinin receptors: structure and activity relationships.*Curr Med Chem*,11(15):2045–2081.
- Amelang, M., Bartussek, D. 2001. Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung. 5. Auflage. Stuttgart; Berlin; Köln: Kohlhammer.
- Amick, M.M., Cronin-Golomb, A., Gilmore, G.C. 2003. Visual processing of rapidly presented stimuli is normalized in Parkinson's disease when proximal stimulus strength is enhanced. *Vision Res*,43(26):2827-2835.
- Aquilera, M., Barrantes-Vidal, N., Arias, B., Mova, J., Villa, H., Ibanez, M.I. Ruipérez, M.A., Ortet, G., Fananas, L. 2008. Putative role of the COMT gene polymorphism (Val158Met) on verbal working memory functioning in a healthy population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr. Genet.*,147B(6):898-902.

Barbujani, G., Magagni, A., Minch, E., Cavalli-Sforza, L.L. 1997. An apportionment of human DNA diversity. *Proceedings of the National Academy of Science*,94:4516-4519.

Ban, T.A. 2004. Neuropsychopharmacology and the genetics of schizophrenia: a history of the diagnosis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.,28(5):753-762.

Bannon, M.J., Brownschidle, L.A., Tian, Y., Whitty, C.J., Poosch, M.S., D'sa, C., Moody, C.A. 1995. Neurokinin-3 receptors modulate dopamine cell function and alter the effects of 6-hydroxydopamine. *Brain Res.*,9;695(1):19-24.

Bentley, D.R. 2004. Genomes for medicine. *Nature*,429:440-445.

Berkenkamp, S., Kirpekar, F., Hillenkamp, F. 1998. Infrared MALDI mass spectrometry of large nucleic acids. *Science*,281:260-262.

Berridge, K.C. 2007. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology*,191:391–431.

Bert, L., Rodier, D., Bougault, I., Allouard, N., Le-Fur, G., Soubrié, P., Steinberg, R. 2002. Permissive role of neurokinin NK(3) receptors in NK(1) receptor-mediated activation of the locus coeruleus revealed by SR 142801. *Synapse*,43(1):62-69.

Binet, A. 1911. Les idées modernes sur les enfants. Paris: Flammarion.

Binet, A., Simon, T. 1905. Methodes nouvelles pour le diagnostique du nouveau intellectuel des anormaux. *Annee psychologique*,11:191-244.

Bickeböller, H., Fischer, C. 2007. Einführung in Die Genetische Epidemiologie. Springer.

Böddeker, I, Ziegler, A. 2000. Assoziations- und Kopplungsstudien zur Analyse von Kandidatengenen. *Dtsch Med Wochenschr*,125(25-26):810-815.

Borkenau, P., Riemann, R., Angleitner, A. & Spinath, F. M. 2001. Genetic and environmental influences on observed personality: Evidence from the German Observational Study of Adult Twins. *Journal of Personality and Social Psychology*, 80:655-668.

Borkenau, P., Riemann, R., Angleitner, A., Spinath, F. M., Wolf, H. 2002. German Observational Study of Adult Twins (GOSAT): a multimodal investigation of personality, temperament and cognitive ability. *TwinRes.*, 5:372-375.

Bouchard, T.J., McGue, M. 1981. Family studies of intelligence: a review. *Science*, 212:1055-1059.

Bouchard, T.J., Lykken, D.T., McGue, M., Segal, N.L., Tellegen, A. 1990. Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science*, 250:223-228.

Buell, G., Schulz, M.F., Arkinstall, S.J., Maury, K., Missotten, M., Adami, N., Talabot, F., Kawashima, E. 1992. *FEBS letters*, 299(1):90-95.

Burns, R.S., Chiueh, C.C., Markey, S.P., Ebert, M.H., Jacobowitz, D.M., Kopin, I.J. 1983. A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 80(14):4546-4550.

Butcher, L.M., Kennedy, J.K., Plomin, R. 2006. Generalist genes and cognitive neuroscience. *Curr Opin Neurobiol.*, 16(2):145-151.

Butcher, L.M., Davis, O.S.P., Craig, I.W., Plomin, R. 2008. Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays. *Genes Brain Behav*, 7(4):435-446.

Buyske, S., Bates, M.E., Gharani, N., Matise, T.C., Tischfield, J.A., Manowitz, P. 2006. Cognitive traits link to human chromosomal regions. *Behavior genetics*, 36(1):65-76.

Candenass, L., Lecci, A., Pinto, F.M., Patak, E., Maggi, C.A., Pennefather, J.N., 2005. Tachykinins and tachykinin receptors: effects in the genitourinary tract. *Life sciences*,76(8):835-862.

Cattell, J.McK. 1890. Mental tests and measurement. *Mind*,15:373-380.

Cattell, R.B. 1963. Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of Educational Psychology*,54:1-22.

Cardon, L.R., Palmer, L.J. 2003. Population stratification and spurious allelic association. *Lancet*,361(9357):598-604.

Chahl, L.A. 2006 .Tachykinins and neuropsychiatric disorders. *Curr. Drug Targets*,7:993-1003.

Chang, M.M., Leemann, S.E., Niall, H.D. 1971. Amino acid sequence of substance P. *Nature*,232(29):86–87.

Chapman, C.R., Tuckett, R.P., Woo Song, C. 2008. Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine and Immune Interactions. *J Pain*,9(2):122-145.

Chen, L.W., Guan, Z.L., Ding, Y.Q. 1998. Mesencephalic dopaminergic neurons expressing neuromedin K receptor (NK3): a double immunocytochemical study in the rat. *Brain Res*,780(1):150-154.

Chen, L.W., Yung, K.K., Chan, Y.S. 2004. Neurokinin peptides and neurokinin receptors as potential therapeutic intervention targets of basal ganglia in the prevention and treatment of Parkinson's disease. *Current drug targets*,5(2):197-206.

Chiu, N.H.L., Cantor, C.R. 1999. Mass Spectrometry of Nucleic Acids. *Clinical Chemistry*,45:1578.

Ciccocioppo, R., Panocka, I., Pompei, P., De Caro, G., Massi, M. 1994. Selective agonists at NK3 tachykinin receptors inhibit alcohol intake in Sardinian alcohol-preferring rats. *Brain Res Bull*,33(1):71-77.

Cifariello, A., Pompili, A., Gasbarri, A. 2008. 5-HT7 receptors in the modulation of cognitive processes. *Behavioral Brain Research*,195:171-179.

Clark, A., Hanisee, J. 1982. Intellectual and Adaptive Performance of Asian Children in Adoptive American Settings, *Developmental Psychology*,Vol 18(4):595-599.

Colhoun, H.M., McKeigue, P.M., Smith, G.D. 2003. Review: Problems of reporting genetic associations with complex outcomes, *The Lancet*,361:865-872.

Dahl, G. 1965. Bestimmung des pathologischen Intelligenzabbaus im HAWIE mit Hilfe des Abbaquotienten. *Psychol. Forsch*,28:476-490.

Dahl, G. 1968. Übereinstimmungsvalidität des HAWIE und Entwicklung einer reduzierten Testform. 94 S. Hain. Meisenheim.

Daoui, S., Cognon, C., Naline, E., Emonds-Alt, X., Advenier, C.1998. Involvement of tachykinin NK3 receptors in citric acid-induced cough and bronchial responses in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med*,158(1):42-48.

Dawson, L.A., Cato, K.J., Scott, C., Watson, J.M., Wood, M.D., Foxton, R., de la Flor, R., Jones, G.A., Kew, J.N., Cluderay, J.E., Southam, E., Murkitt, G.S., Gartlon, J., Pemberton, D.J., Jones, D.N., Davies, C.H., Hagan, J. 2008. In vitro and in vivo characterization of the non-peptide NK3 receptor antagonist SB-223412 (talnetant): potential therapeutic utility in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*,33(7):1642-1652.

Dawson, L.A., Smith, P.W. 2010. Therapeutic utility of NK3 receptor antagonists for the treatment of schizophrenia. *Curr Pharm Des*,16(3):344-357.

Deary, I.J., Batty, G.D. 2007. Cognitive epidemiology. *J Epidemiol Community Health*,61(5):378–384.

De Geus, E.J.C.; Wright, M.J.; Martin, N.G.; Boomsma, D.I. 2001. Genetics of brain function and cognition. *Behavior Genetics*,31:489-495.

Deiteren, A., De Winter, B.Y., Nullens, S., Pelckmans, P.A., De Man, J.G., 2011. Role of tachykinin receptors in the modulation of colonic peristaltic activity in mice. *Eur J Pharmacol*,.

Delay - Goyet, P., Satoh, H., Lundberg, J.M. 1992. Relative involvement of substance P and CGRP mechanism in antidromic vasodilation in the rat skin. *Acta Physiol Scand*,146:537-538.

De Mille, M.M., Kidd, J.R., Ruggeri, V., Palmatier, M.A., Goldman, D., Odunsi, A., Okonofua, F., Grigorenko, E., Schulz, L.O., Bonne-Tamir, B., Lu, R.B., Parnas, J., Pakstis, A.J., Kidd, K.K. 2002. Population variation in linkage disequilibrium across the COMT gene considering promoter region and coding region variation. *Human genetics*,111(6):521-537.

De Souza, Silva, M.A., Mello, E.L. Jr., Müller, C.P., Jocham, G., Maior, R.S., Huston, J.P., Tomaz, C., Barros, M. 2006. The tachykinin NK3 receptor antagonist SR142801 blocks the behavioral effects of cocaine in marmoset monkeys. *Eur J Pharmacol*,536(3):269-278.

De Quervain, D.J., Henke, K., Aerni, A., Coluccia, D., Wollmer, M.A., Hock, C., Nitsch, R.M., Papassotiropoulos, A. 2003. A functional genetic variation of the 5-HT<sub>2a</sub> receptor affects in human memory. *Nat Neurosci*,6(11):1141-1142.

Devlin, B.; Daniels, M.; Roeder, K. 1997. The heritability of IQ. *Nature*,388:468-471.

Dockray, G.J. 1987. The biosynthesis of regulatory peptides. *Am Rev Respir Dis*,136:9-15.

Doerge, R.W. 2002. Multifactorial Genetics: Mapping and analysis of quantitative trait loci in experimental populations. *Nature Reviews Genetics*,3:43-52.

Doppelt, J.E.; Wallace, L.L. 1955. Standardization of the Wechsler Adult Intelligence Scale for older persons. *J Abnorm Soc Psychol*,51:312-330.



Dunlop, B.W., Nemeroff, C.B. 2007. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*,64:327–337.

Ebner, K., Sartori, S.B., Singewald, N. 2009. Tachykinin receptors as therapeutic targets in stress-related disorders. *Curr Pharm Des*,15(14):1647-1674.

Edenberg, H.J., Dick, D.M., Xuei, X., Tian, H., Almasy, L., Bauer, L.O., Crowe, R.R., Goate, A., Hesselbrock, V., Jones, K., Kwon, J., Li, T.K., Nurnberger, J.I. Jr., O'Connor, S.J., Reich, T., Rice, J., Schuckit, M.A., Porjesz, B., Foroud, T., Begleiter, H. 2004. Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA(A) receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *Am J Hum Genet.*,74(4):705-714.

Edenberg, H.J., Xuei, X., Chen, H.J., Tian, H., Wetherill, L.F., Dick, D.M., Almasy, L., Bierut, L., Bucholz, K.K., Goate, A., Hesselbrock, V., Kuperman, S., Nurnberger, J., Porjesz, B., Rice, J., Schuckit, M., Tischfield, J., Begleiter, H., Foroud, T. 2006. Association of alcohol dehydrogenase genes with alcohol dependence: a comprehensive analysis. *Hum Mol Genet.*,15(9):1539-1549.

Egan, M.F., Goldberg, I.E., Kolachana, B.S. et al., 2001. Effect of COMT Val 108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia, *Proc.Natl.Acad.Sci,USA* 98:6917-6922.

Emonds-Alt, X. et al. 2002. Biochemical and pharmacological activities of SSR146977, a new potent nonpeptide tachykinin NK3 receptor antagonist. *Can. J. Physiol. Pharmacol*,80:482-488.

Ersparmer, V., Heatwole, H., Barthalmus, G.T., 1994. Bioactive secretions of the integument. *Amphibian Biology*,I. The Integuments;178-350.

Euler von, U.S., Gaddum, J.H. 1931. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J. Physiol*,72:74-87.

Farde, L. 1997. Brain imaging of schizophrenia--the dopamine hypothesis. *Schizophr Res*,28(2-3):157-162.

- Ferguson, S.S.G., Barak, L.S., Zhang, J., Caron, M.G. 1996. G-protein-coupled receptor regulation: role of G-protein-coupled receptor kinases and arrestin. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*,74:1095-1110.
- Fioramonti, J., Gaultier, E., Toulouse, M., Sanger, G.J., Bueno, L. 2003. Intestinal anti-nociceptive behaviour of NK3 receptor antagonism in conscious rats: evidence to support a peripheral mechanism of action. *Neurogastroenterol Motil*,15(4):363-369.
- Foroud, T., Wetherill, L.F., Kramer, J., Tischfield, J.A., Nurnberger, J.I., Schuckit, M.A., Xuei, X., Edenberg, H.J. 2008. The Tachykinin Receptor 3 Is Associated With Alcohol and Cocaine Dependence. *Alcohol Clin Exp Res*,32(6):1023-1030.
- Folstein, M.F.; S.E.; Mc Hugh, P.R. 1975. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *JPsychiatrRes*,12:189-198.
- Friedman, N.P., Miyake, A., Young, S.E., Defries, J.C., Corley, R.P., Hewitt, J.K. 2008. Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *J Exp Psychol*,137:201–225.
- Fries, R., Durstewitz, G. 2001.: Digital DNA signatures for animal tagging. *Nat. Biotechnol*,19,508.
- Frossard et al., 2004. *Eur.J.Pharmacol*,500,453.
- Funke, J., French, P. 2006. Handbuch der Allgemeinen Psychologie- Kognition. Verlag Hogrefe.
- Furuta, T. et al. 2004. GABAergic basal forebrain neurons that express receptor for neurokinin B and send axons to the cerebral cortex. *J. Comp. Neurol*,473:43-58.
- Furuta, T. et al. 2006 Third pathway in the cortico-basal ganglia loop: neurokinin B-producing striatal neurons modulate cortical activity via striato-innominato-cortical projection. *Neurosci. Res*,54:1-10.

Gallicchio, M., Benetti, E., Rosa, A.C., Fantozzi, R. 2009. Tachykinin receptor modulation of cyclooxygenase-2 expression in human polymorphonuclear leucocytes. *Br J Pharmacol*,156(3):486–496.

Gardner, H. 1983. Frames of mind: The theory of multiple intelligences. New York: Basic Books.

Gardner, H. 2002. Intelligenzen: Die Vielfalt des menschlichen Geistes. Stuttgart: Klett-Cotta.

Gether, U., Johansen, T.E., Schwartz, T.W. 1993. *J. Biol. Chem.*,268, 7893.

Giubilei, F., Medda, E., Fagnani, C., Bianchi, V., De Carolis, A., Salvetti, M., Sepe-Monti, M., Stazi, M.A. 2008. Heritability of neurocognitive functioning in the elderly: evidence from an Italian twin study. *Age Ageing*,37(6):640-646.

Goleman, D. 1995. Emotional Intelligence: why it can matter more than IQ. New York: Bantam Books.

González, H.M., Bowen, M.E., Fisher, G.G. 2008. Memory decline and depressive symptoms in a nationally representative sample of older adults: the Health and Retirement Study (1998-2004). *Dement Geriatr Cogn Disord*,25(3):266-271.

Gottfredson, L.S. 1997. Mainstream science on intelligence: An editorial with 52 signatories, history, and bibliography. *Intelligence*,24:13-23.

Gould, S.J. 1996. The Mismeasure of Man. Norton, New York.,S.281.

Gray, J.R., Thompson, P.M. 2004. Neurobiology of intelligence: science and ethics. *Nat Rev Neurosci*,5(6):471-482.

Gu, Q. 2002. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience*,111:815-835.

Guilford, J.P. 1961. Factorial angles to psychology. *Psychological Review*,68:1-20.

Guilford, J.P. 1985. The Structure-of-Intellect model. In B.B. Wolman (Ed.), *Handbook of intelligence*.

Guttmacher, A.E., Collins, F.S. 2002. Genomic Medicine – A primer. *New England Journal of Medicine*,347(19):1512-1520.

Haier, R.J., Jung, R.E., Yeo, R.A., Head, K., Alkire, M.T., 2004 Structural brain variation and general intelligence. *Neuroimage*,23(1):425-433.

Han, S., Northoff, G. 2008. Culture-sensitive neural substrates of human cognition: a transcultural neuroimaging approach. *Nat Rev Neurosci*,9(8):646-54.

Harrison, P.J. 1999. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*,122 (Pt 4):593-624.

Haworth, C.M.A., Wright, M.J., Luciano, M., Martin, N.G., de Geus, E.J.C., van Beijsterveldt, C.E.M., Bartels, M., Posthuma, D., Boomsma, D.I., Davis, O.S.P.; Kovas, Y., Corley, R.P., DeFries, J.C., Hewitt, J.K., Olson, R.K., Rhea, S.-A., Wadsworth, S.J., Iacono, W.G., McGue, M., Thompson, L.A., Hart, S.A., Petrill, S.A., Lubinski, D., and Plomin, R. 2009. The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood, *Molecular Psychiatry advance online publication*, 10.1038/mp.2009.55.

Henry, J.L., Couture, R., Cuello, A.C., Pelletier, R., Quiron, R., Regoli, D. 1987. Substance P and neurokinins. Discussions of nomenclature for tachykinins and tachykinin receptors. Springer Verlag, New York.

Hökfelt, T., Broberger, C., Xu, Z.Q., Sergeyev, V., Ubink, R., Diez, M. 2000. Neuropeptides-an overview. *Neuropharmacology*,39:1337- 1356.

Hökfelt, T., Pernow, B., Wahren, J. 2001. Substance P: a pineer amongst neuropeptides. *J Intern Med*,249(1):27-40.

Hoppe-Graff, S. 2008. Pädagogische Psychologie: Übersicht und ausgewählte Themen. In D.G. Myers (Hrsg.), *Psychologie*,841-884.

Horn, J.M., 1983. *Child Development*,54:268-275.

Horn, J.L. 1986. Intellectual ability concepts. In R.J. Sternberg, *Advances in the psychology of human abilities* (Bd. 1). Hillsdale, N.J.:Erlbaum.

Horn, F., Lindenmeier, G., Moc, I., Grillhösl, C., Berghold, S., Schneider, N., Münster, Birgit. 2003. *Biochemie des Menschen*, Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York.

Hoyle, C.H. 1998. Neuropeptide families: evolutionary perspectives. *Regul Pept*,73(1):1-33.

Jaafari, N., Hua, G., Adélaïde, J., Julé, Y., Imbert, J.2008. Expression of the tachykinin receptor mRNAs in healthy human colon. *Eur J Pharmacol.*,3;599(1-3):121-125.

Jäger, A.O. 1984. Intelligenzstrukturforschung: Konkurrierende Modelle, neue Entwicklungen, Perspektiven. *Psychologische Rundschau*,35:21-35.

Johnson, A.M., Almeida, Q.J., Stough, C., Thompson, J.C., Singarayer, R., Jog, M.S. 2004. Visual inspection time in Parkinson's disease: deficits in early stages of cognitive processing. *Neuropsychologia*,42(5):577-583.

Joos, G.F., Germonpré, P.R., Pauwels, R.A. 2000. Role of tachykinins in asthma. *Allergy*,55(4):321-337.

Jung, M., Michaud, J.C., Steinberg, R., Barnouin, M.C., Hayar, A., Mons, G., Souilhac, J., Emonds-Alt, X., Soubrié, P., Le Fur, G.1996. Electrophysiological, behavioural and biochemical evidence for activation of brain noradrenergic systems following neurokinin NK3 receptor stimulation. *Neuroscience*,74(2):403-414.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessel, T.M., 1995. Neurowissenschaften: Eine Einführung, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg; Berlin; Oxford.

Kamin, L., Goldberger, A., 2002. Twin Studies in Behavioural Research, in: Theoretical Population Biology, Bd. 61, Heft 1, Academic Press, London.

Kircher, T., Gauggel, S., 2007. Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn; Springer Verlag.

Kimura, S., Okada, M., Sugita, Y., Kanazawa, I., Munekata, E. Novel Neuropeptides, Neurokinin  $\alpha$  and  $\beta$ , Isolated from Porcine Spinal Cord. *Proc Jpn Acad*,1983;(59):101-104.

Klassert, .TE., Pinto, F., Hernández, M., et al. 2008. Differential expression of neurokinin B and hemokinin-1 in human immune cells. *J Neuroimmunol*,196 (1-2):27-34.

Klinke, R., Silbernagel, S. 2003. Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.

Knall, C., Johnson, G. L.1998. G-protein regulatory pathways: rocketing into the twenty-first century, *J Cell Biochem Suppl*,31:137-146.

Kotani, Y., Hirota, Y., Sugiyama, K., Joh, S., Shibutani, T., Matsuura, H., Inoki, R. 1986. Effects of noxious stimuli and anesthetic agents on substance P content in rat central nervous system. *Jpn J Pharmacol*,40(1):143-147.

Kovas,Y., Plomin, R. 2006. Generalist genes: implications for the cognitive sciences. *Trends Cogn Sci*,10(5):198-203.

Krawczak, M. 1999.: Informativity assessment for biallelic single nucleotide polymorphisms. *Electrophoresis*,20:1676-1681.

Kronenberg, G. et al. 2005. Randomized, double-blind study of SR142801 (Osanetant). A novel neurokinin-3 (NK3) receptor antagonist in panic disorder with pre- and posttreatment cholecystokinin tetrapeptide (CCK-4) challenges. *Pharmacopsychiatry*,38:24-29.

Kruglyak, L. 1997.: The use of a genetic map of biallelic markers in linkage studies. *Nat Genet*,17:21-24.

Kubinger, Jäger. 2003. Schlüsselbegriffe der Psychologischen Diagnostik. Weinheim: *Psychologie*,217-223.

Lambrecht, B.N. 2001. Immunologists getting nervous: neuropeptides, dendritic cells and T cell activation. *Respir Res*,(3):133-138.

Langlois, X. et al. 2001. Detailed distribution of Neurokinin 3 receptors in the rat, guinea pig and gerbil brain: a comparative autoradiographic study. *Neuropharmacology*,40:242-253.

Laszlovsky, I., Kiss, B., Gyertyan, I., Pasztor Meszaros, G., Seneca, N., Schmidt, E., Nemethy, Z.S., Bugovics, G.Y., Saghy, K., Laszy, J., Kapas, M., Nemeth, G.Y., Szombathelyi, Z.S. 2008. RGH-188, a d3/d2 dopamine receptor antagonist/partial agonist atypical antipsychotic candidate. *European Psychiatry*,23(2):163.

Lee, C.M., Kumar, R.K., Lubowski, D.Z., Burcher, E. 2002. Neuropeptides and nerve growth in inflammatory bowel diseases: a quantitative immunohistochemical study. *Dig Dis Sci*,47(3):495-502.

Lessard, A., Grady, E.F., Bunnett, N.W., Pickel, V.M. 2007. Predominant surface distribution of neurokinin-3 receptors in non-dopaminergic dendrites in the rat substantia nigra and ventral tegmental area. *Neuroscience*,144(4):1393-1408.

Lessard, A., Savard, M., Gobeil, F. Jr., Pierce, J.P., Pickel, V.M. 2009. The neurokinin-3 (NK3) and the neurokinin-1 (NK1) receptors are differentially targeted to mesocortical and mesolimbic projection neurons and to neuronal nuclei in the rat ventral tegmental area. *Synapse*,63(6):484-501.

Little, D.J., Cornish, T.J., O'Donnell, M.J., Braun, A., Cotter, R.J., Koster, H. 1997. MALDI on a chip: analysis of arrays of low-femtomole to subfemtomole quantities of synthetic oligonucleotides and DNA diagnostic products dispensed by a piezoelectric pipet. *Anal Chem*,69:4540-4546.

Liu, R. et al. 2002. Neurokinin activate local glutamatergic inputs to serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharm*,27:329-340.

- Loehlin, J.C., Willerman, L., Horn, J.M. 1985. Personality resemblances in adoptive families when the children are late-adolescent or adult. *Journal of Personality and Social Psychology*,48:376-392.
- Loehlin, J.C., Horn, J.M., Willerman, L. 1989. Modeling IQ change: Evidence from the Texas Adoption Project. *Child Development*,60:993-1004.
- Loehlin, J.C., Horn, J.M., Willerman, L. 1997. Heredity, environment, and IQ in the Texas Adoption Project. In Sternberg, R.J., Grigorenko, E.: *Intelligence, Heredity, and Environment*. Cambridge UP, 105-125.
- Longmore, J., Hill, R.G., Hargreaves, R.J. 1997. Neurokinin-receptor antagonists: pharmacological tools and therapeutic drugs. *Can J Physiol Pharmacol*,75(6):612-621.
- Luciano, M., Wright, M.J., Duffy, D.L., Wainwright, M.A., Zhu, G., Evans, D.M., Geffen, G.M., Montgomery, G.W., Martin, N.G. 2006. Genome-wide Scan of IQ Finds Significant Linkage to a Quantitative Trait Locus on 2q. *Behavioral Genetics*,36:45-55.
- Maggi, C.A. 2000. Principles of tachykininergic co-transmission in the peripheral and enteric nervous system. *Regul Pept*,93:53-64.
- Maggi, C.A. 2000. The troubled story of tachykinins and neurokinins. *Trends Pharmacol. Sci*,21:173-175.
- Mah, S.,Nelson, M.R.,Delisi, L.E.,Reneland, R.H.,Markward, N., James, M.R.,Nyholt, D.R.,Hayward, N.,Handoko, H.,Mowry, B.,Kammerer, S.,Braun, A. 2006. Identification of the semaphorin receptor PLXNA2 as a candidate for susceptibility to schizophrenia. *Mol Psychiatry*,11(5):471-478.
- Marco, N., Thirion, A., Mons, G., Bougault, I., Le Fur, G., Soubrié, P., Steinberg, R.1998. Activation of dopaminergic and cholinergic neurotransmission by tachykinin NK3 receptor stimulation: an in vivo microdialysis approach in guinea pig. *Neuropeptides*.,32(5):481-488.



Massi, M., Panocka, I., de Caro, G. 2000. The psychopharmacology of tachykinin NK-3 receptors in laboratory animals. *Peptides*,21:1597-1609.

Matarazzo, J.D. 1982. Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler. Bern, Stuttgart, Wien: Hans Huber.

McCarson, K.E., Krause, J.E., 1994. NK-1 and NK-3 type tachykinin receptor mRNA expression in the rat spinal cord dorsal horn is increased during adjuvant or formalin-induced nociception. *J Neurosci*,14(2):712-720.

McGue, M., Bouchard, T.J. Jr., Iacono, W.G., Lykken, D.T., 1993. Behavioral genetics of cognitive ability: A lifespan perspective. In: Plomin, R., McClearn, G.E, *Nature, Nature and Psychology*, Washington, DC:APA,59-76.

Meisenberg, G. 2003. IQ Population Genetics: It`s not as Simple as You Think. *The Mankind Quarterly*,185-210.

Meltzer, H.Y., Arvanitis, L., Bauer, D., Rein, W.; Meta-Trial Study Group. 2004. Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*,161(6):975-984.

Meltzer, H., Prus, A. 2006. NK3 receptor antagonists for the treatment of schizophrenia. *Drug discovery Today*,Therapeutic strategies,Vol 3, Nr.4:555-560.

Morley, K.I., Montgomery, G.W. 2001. The genetics of cognitive processes: candidate genes in humans and animals. *Behav Genet*,31:511-531.

Munekata, E. 1991. Neurokinin A and B. *Comp. Biochem. Physiol.C*, 98 (1):171-179.

Muñoz, M., Rosso, M., Coveñas, R. 2010. A new frontier in the treatment of cancer: NK-1 receptor antagonists. *Curr Med Chem*,17(6):504-516.

Mussap, C.J. et al.1993. Tachykinin receptors: a radioligand binding perspective. *J. Neurochem*,60:1987-2009.

Nagano, M., Saitow, F., Haneda, E., Konishi, S., Hayashi, M., Suzuki, H. 2006. Distribution and pharmacological characterization of primate NK-1 and NK-3 tachykinin receptors in the central nervous system of the rhesus monkey. *Br J Pharmacol*,147:316-323.

Naline, E., Höglund, C.O., Vincent, F., Emonds-Alt, X., Lagente, V., Advenier, C., Frossard, N. 2007. Role of tachykinin NK3 receptors in the release and effects of nerve growth factor in human isolated bronchi. *Eur J Pharmacol.*,560(2-3):206-211.

Nalivaiko, E. et al. 1997. Tachykinin neurokinin-1 and neurokinin-3 receptor-mediated responses in guinea-pig substantia nigra: an in vitro electrophysiological study. *Neuroscience*,78:745-757.

Nawa, H., Hirose, T., Takashima, H., Inayama, S., Nakanishi, S. 1983. Nucleotide sequences of cloned cDNAs for two types of bovine brain substance P precursor. *Nature*,306 (5938):32-36.

Neisser, U. et al. 1996. Intelligence: Knowns and Unknowns. *American Psychologist* 51:77-101.

Newman, D.L., Tellegan, A., Bouchard, T.J. 1998. Individual differences in adult ego development: Sources of influence in twins reared apart. *Journal of Personality and Social Psychology*,74:985-995.

Ott, J. 1991. "Analysis of Human Genetic Linkage." 2 nd Edition, Baltimore, Johns Hopkins University Press.

Overton, P., Elliott, P.J., Hagan, R.M., Clark, D. 1992. Neurokinin agonists differentially affect A9 and A10 dopamine cells in the rat. *Eur J Pharmacol*,213(1):165-166.

Payton, A., Holland, F., Diggle, P., Rabbitt, P., Horan, M., Davidson, Y., Gibbons, L., Worthington, J., Ollier, W.E., Pendleton, N. 2003. Cathepsin D exon 2 polymorphism associated with general intelligence in a healthy older population. *Mol Psychiatry*,8(1):1-5.

- Pedersen, N.L., Plomin, R., Nesselroade, J.R., McClearn, G.E., 1992. A quantitative genetic analysis of cognitive abilities during the second half of the life span. *Psychological Science*,3:346-353.
- Pennefather, J.N., Lecci, A., Candenas, M.L., Patak, E., Pinto, F.M., Maggi, C.A. 2004. Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family. *Life Sci*,74:1445-1463.
- Phillips, J.G., Ogeil, R.P. 2010. Alcohol influences the use of decisional support. *Psychopharmacology* (Berl).
- Pinto, F.M., Almeida, T.A., Hernández, M., Devillier, P., Advenier, C., Candenas, M.L. 2004. mRNA expression of tachykinins and tachykinin receptors in different human tissues. *Eur J Pharmacol*,494(2-3):233-239.
- Plomin, R.; DeFries, J.C.; McClearn, G.E., Rutter, M. 1999. Gene, Umwelt und Verhalten. Einführung in die Verhaltensgenetik. Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Huber.
- Plomin, R., Kosslyn, S.M. 2001. Genes, brain and cognition. *NatNeurosci*,4:1153-1154.
- Plomin, R.; DeFries, J.C.; McClearn, G.E., Rutter, McGuffin, P.2001. *Behavioral Genetics*, 4<sup>th</sup> edn. Worth, New York.
- Plomin, R., Kovas, Y. 2005. Generalist genes and learning disabilities. *Psychological Bulletin*,131:592-617.
- Polidori, C., de Caro, G., Massi, M., 2000. The hyperphagic effect of nociceptin/orphanin FQ in rats. *Peptides*,21(7):1051-1062.
- Posthuma, D., DeGeus, E.J.C., Baaré, W.F.C., Hulshoff, Pol, H.E., Kahn, R.S., Boomsma, D.I., 2002. The association between brain volume and intelligence is of genetic origin. *Nat Neurosci*,5:83-84.

Posthuma, D., Luciano, M., de Geus, E.J.C., Wright, M.J., Slagboom, P.E., Montgomery, G.W., Boomsma, D.I., Martin, N.G. 2005. A genome-wide scan for intelligence identifies quantitative trait loci on 2q and 6p. *American Journal of Human Genetics*,77:318-326.

Posthuma, D., De Geus, E.J.C. 2006. Progress in the molecular-genetic study of intelligence. *Curr Dir Psychol Sci*;15:151-155.

Previc, F.H., 1999. Dopamine and the origins of human intelligence. *Brain and Cognition* 41:299-350.

Pedersen, N.L., Plomin, R., Nesselroade, J.R., McClearn, G.E. 1992. A quantitative genetic analysis of cognitive abilities during the second half of the life span *Psychological Science*,3 (6):346-353.

Quartara, L., Maggi, C.A. 1998. The tachykinin NK1 receptor. Part II: distribution and pathophysiological roles. *Neuropeptides*,32:1-49.

Radulovic, J., Rühmann, A., Liepold, T., Spiess, J. 1999. Modulation of learning and anxiety by corticotrophin releasing factor (CRF) and stress: differential roles of CRF receptors 1 and 2." *J Neurosci.*,19(12):5016-5025.

Rapaport, S.R. 1953. Intellectual deficit in organics and schizophrenics. *JConsultPsychol* 17:389-395.

Regoli, D., Boudon, A., Fauchère, J.L.1994. Receptors and antagonists for substance P and related peptides. *Pharmacol Rev.*,46(4):551-599.

Rice, J. P.; Reich, T.; Buchholz, K. K.; Neuman, R.J.; Fishman, R.; al. 1995. Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*,19:1018-1023.

Richter, V., Guthke, J. 1996. Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI); Handanweisung. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie.

- Robbins, T.W., Everitt, B.J. 2007. A role for mesencephalic dopamine in activation: commentary on Berridge (2006). *Psychopharmacology*, 191:433–437.
- Roth, E., Oswald, W.D. u. Daumenlang, K. 1972. *Intelligenz*. Stuttgart .
- Rowe, D.C., Kristen C.J., Edwin J.C.G. 1999. Van den Ord: Genetic and environmental influences on vocabulary IQ: Parental education level as moderator. *Child Development*, 70 (5):1151-1162.
- Rupniak, N.M., Carlson, E.J., Webb, J.K., Harrison, T., Porsolt, R.D., Roux, S., De Felipe, C., Hunt, S.P., Oates, B. & Wheeldon, A. 2001. Comparison of the phenotype of NK1R -/- mice with pharmacological blockade of the substance P (NK1) receptor in assays for antidepressant and anxiolytic drugs. *Behavioural Pharmacology*, 12:497-508.
- Rushton, J.P., Jensen, A.R. 2005. Thirty years of research on Black-White differences in cognitive ability. *Psychol Publ Policy Law*, 11:235-294.
- Rumsey, W.L., Aharony, D., Bialecki, R.A., Abbott, B.M., Barthlow, H.G., Caccese, R., Ghanekar, S., Lengel, D., McCarthy, M., Wenrich, B., Undem, B., Ohnmacht, C., Shenvi, A., Albert, J.S., Brown, F., Bernstein, P.R., Russell, K. 2001. Pharmacological characterization of ZD6021: a novel, orally active antagonist of the tachykinin receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 298(1):307-315.
- Saito, S., Takahashi, N., Maeno, N., Ito, Y., Aleksic, B., Usui, H., Iidaka, T., Inada, T., Ozaki, N. 2008. An association study of tachykinin receptor 3 gene with schizophrenia in the Japanese population. *Neuroreport*, 19(4):471-473.
- Salomé, N., Stemmelin, J., Cohen, C., Griebel, G. 2006. Selective blockade of NK2 or NK3 receptors produces anxiolytic- and antidepressant-like effects in gerbils. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 83:533-539.
- Sarter, M., Bruno, J.P. 2004. Developmental origins of the age-related decline in cortical cholinergic function and associated cognitive abilities. *Neurobiol Aging*, 25:1127-1139.

Schmidt-Atzert, L., Rauch, W. 2008. *Report Psychologie*,2008:303-304.

Schmidt, P.T, Lördal, M., Gazelius, B., Hellström, P.M. 2003. Tachykinins potently stimulate human small bowel blood flow: a laser Doppler flowmetry study in humans. *Gut*,52(1):53-56.

Schuler, H. 2002. EI-Ein irreführender und unnötiger Begriff. *Zeitschrift für Personalpsychologie*,3:138-140.

Schulz, K.F., Grimes, D.A. 2005. Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical. *Lancet*,365:1348-53.

Seabrook, G.R., Bowery, B.J., Hill, R.G.1995. Pharmacology of tachykinin receptors on neurones in the ventral tegmental area of rat brain slices. *Eur J Pharmacol.*,24,273(1-2):113-119.

Severini, C., Improta, G., Falconieri-Erspamer, G., Salvadori, S., Erspamer, V. 2002. The Tachykinin Peptide Family. *Pharmacol Rev*,54:285-322.

Shao, J., Chen, L., Marrs, B., Lee, L., Huang, H., Manton, K. G., Martin, G. M. and Oshima, J. 2007. SOD2 polymorphisms: unmasking the effect of polymorphism on splicing. *BMC Medical Genetics*,8:7.

Simmons, M.A., Sobotka-Briner, C.D., Medd, A.M. 2008. Localization and function of NK3 subtype Tachykinin receptors of layer V pyramidal neurons of the guinea-pig medial prefrontal cortex. *Neuroscience*,156:987-994.

Simonsen, K.B., Juhl, K., Steiniger-Brach, B., Nielsen, S.M. 2010. Novel NK(3) receptor antagonists for the treatment of schizophrenia and other CNS indications. *Curr Opin Drug Discov Devel.*;13(4):379-388.

Siuciak, J.A., McCarthy, S.A., Martin, A.N., Chapin, D.S., Stock, J., Nadeau, D. M., Kantesaria, S., Bryce-Pritt, D., McLean, S.2007. Disruption of the neurokinin-3 receptor (NK3) in mice leads to cognitive deficits. *Psychopharmacology*,194:185-195.

Slominski, A., Wortsman, J. 2000. Neuroendocrinology of the Skin. *Endocrine Reviews*;21:457-487.

Small, B.J., Rosnick, C.B., Fratiglioni, L., Bäckman, L. 2004. Apolipoprotein E and cognitive performance: a meta-analysis. *Psychol Aging*,19(4):592-600.

Sossin, W.S., Fisher, J.M., Scheller, R.H. 1989. Cellular and Molecular Biology of Neuropeptide Processing and Packaging. *Neuron*,2:1407-1417.

Spearman, Ch. 1904. „General intelligence“, objectively determined and measured. *American journal of Psychology*,15:201-293.

Spooren, W., Riemer, C., Meltzer, H. 2005. Opinion: NK3 receptor antagonists: the next generation of antipsychotics? *Nat Rev Drug Discov*,4(12):967-975.

Stern, W. 1950. Allgemeine Psychologie auf personalistischer Grundlage. Den Haag: Mouton.

Sternberg, R.J. 1985. Beyond IQ: A triarchic theory of human intelligence. New York: Cambridge University Press.

Sternberg, R.J. 1997. Erfolgsintelligenz. Warum wir mehr brauchen als EQ+IQ. Verlag Lichtenberg. 275-295.

Stockmeier, C.A., Shi, X., Konick, L., et al. 2002. Neurokinin-1 receptors are decreased in major depressive disorder. *Neuroreport*,13(9):1223-1227.

Stoessl, A.J. et al. 1988. The NK-3 tachykinin receptor agonist senktide elicits 5-HT-mediated behaviour following central or peripheral administration in mice and rats. *Br. J. Pharmacol*,94:285-287.

Stoessl, A.J. et al. 1991. Behavioural effects of selective tachykinin agonists in midbrain dopamine regions. *Brain Res*,565:254-262.

Stoessl, A.J. 1994. Localization of striatal and nigral tachykinin receptors in the rat. *Brain Res*,646:13-18.

Stoppe, G. 1997. Diagnose und Differentialdiagnose der Demenz und Demenzerkrankungen in: Wächter, C., Demenzen. Verlag: Thieme.

Strachan, T., Read, A.P. 2004. "Molekulare Humangenetik." 3. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford.

Takeshita, M., Yamada, K., Hattori, E., Iwayama, Y., Toyota, T., Iwata, Y., Tsuchiya, K.J., Sugihara, G., Hashimoto, K., Watanabe, H., Iyo, M., Kikuchi, M., Okazaki, Y., Yoshikawa, T. 2008. Genetic examination of the PLXNA2 gene in Japanese and Chinese people with schizophrenia. *Schizophr Res.*,99(1-3):359-364.

Tan, C.M., Brady, A.E., Highfield Nickols, H., Wang, Q., Limbird, L.E. 2004. Membrane trafficking of G-protein-coupled receptors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*,44:559-609.

Terman, L.M. 1916. The measurement of intelligence. Boston: Houghton Mifflin.

Tewes, U. 1991. HAWIE-R: Hamburg–Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991, Göttingen: Hogrefe.

Tewes, U. 1994. HAWIE-R: Hamburg–Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.

The International HapMap Consortium. 2004. Integrating ethics and science in the International HapMap Project. *Nat Rev Genet*,5(6):467-475.

Thompson, P.M., Cannon, T. D., Narr, K.L., van Erp, T.; Poutanen, V.-P. 2001. Genetic influences on brain structure. *NatNeurosci*,4:1253-1258.

Thurstone, L.L. 1938. Primary mental abilities (Voll). Chicago: *Psychometr. Monographs*,1.

Toga, A.W., Thompson, P.M. 2005.Genetics of brain structure and intelligence. *Annu Rev Neurosci*,28:1-23.



Twyman, R.M., 2009. Neurotransmission and Neuromodulation: Acetylcholine. *Encyclopedia of Neuroscience*,6:1115-1119.

Wagner, M., Schuhmacher, A., Schwab, S., Zobel, A., Maier, W. 2008. The His452Tyr variant of the gene encoding the 5-HT<sub>2A</sub> receptor is specifically associated with consolidation of episodic memory in humans. *Int J Neuropsychopharmacol*,11(8):1163-1167.

Uddén, J., Folia, V., Petersson, K.M. 2010. The neuropharmacology of implicit learning. *Curr Neuropsychopharmacol*,8(4):367-381.

Wainwright, M.A., Wright, M.J., Luciano, M., Montgomery, G.W., Geffen, G.M., Martin, N.G. 2006. A linkage study of academic skills defined by the Queensland Core Skills Test. *Behavioral Genetics*,36:56-64.

Wang, J.C., Hinrichs, A.L., Stock, H., Budde, J., Allen, R., Bertelsen, S., Kwon, J.M., Wu, W., Dick, D.M., Rice, J., Jones, K., Nurnberger, J.I. Jr., Tischfield, J., Porjesz, B., Edenberg, H.J., Hesselbrock, V., Crowe, R., Schuckit, M., Begleiter, H., Reich, T., Goate, A.M., Bierut, L.J. 2004. Evidence of common and specific genetic effects: association of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene with alcohol dependence and major depressive syndrome. *Hum Mol Genet.*,13(17):1903-1911.

Wechsler, D. 1939. *The Measurement of Adult Intelligence*. Baltimore (allgemeines Verständnis).

Wechsler, D. 1964. *Die Messung der Intelligenz Erwachsener* (3.unveränderte Auflage). Bern: Huber.

Winick M., Meyer K. K. & Harris R. C. 1975. Malnutrition and environmental enrichment by early adoption. *Science*, 190:1173-1175.

Wittchen, H.-U., Zaudig, M.; Fydrich, T. 1997. SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychiatrie.

Wright, M., DeGeus, E., Ando, J., Luciano, M., Posthuma, D., Ono, Y., Hansell, N., Van Baal, C., Hiraishi, K., Hasegawa, T., Smith, G., Geffen, G., Geffen, L., Kanba, S., Miyake, A., Martin, N., Boomsma, D. 2001. Genetics of cognition: Outline of a collaborative twin Study. *Twin Res*,4(1):48-56.

Van Rooy, D.L., Viswesvaran, C. 2004. Emotional intelligence: A meta-analytic investigation of predictive validity and nomological net. *Journal of Vocational Behavior*,65:71-95.

Yan, T., McQuillin, A., Thapar, A., Asherson, P., Hunt, S., Stanford, S., Gurling, H. 2009. NK1 (TACR1) receptor gene 'knockout' mouse phenotype predicts genetic association with ADHD. *J. Psychopharmacol.*

Yamawaki, I., Tamaoki, J., Takeda, Y., Nagai, A. 1997. Inhaled cromoglycate reduces airway neurogenic inflammation via tachykinin antagonism. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*,98:265-272.

Zgaljardic, D.J., Borod, J.C., Foldi, N.S., Mattis, P. 2003. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav Neurol* 2003,16(4):193-210.

Zhang, Y., Lu, L., Furlonger, C., Wu, G.E., Paige, C.J. 2000. Hemokinin is a hematopoietic specific tachykinin that regulates B lymphopoiesis. *Nature Immunol.*,1:392-397.

Zimbardo, P.G. und Gerrig, R.J. 2004. Psychologie. 16.Auflage. München by Pearson Studium.

Zimmer, D.E. 2012. Ist Intelligenz erblich? Rowohlt, 2. Auflage. 55-78.

Zimmerman, I.L., Woo-Sam, J.W., Glasser, A.J. 1973. Clinical interpretation of the Wechsler Adult Intelligence Scale. New York: Grune & Stratton.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Struktur der codierenden Gene für PPTA, PPTB und PPTC. Die Zahlen in den Blöcken geben die Exons an (Ameida et al., 2004).....	24
Abbildung 2: NK3 Rezeptor (Almeida et al., 2004).....	31
Abbildung 3: Im Vergleich MW und SD der drei Genotypen im Verbal-IQ .....	60
Abbildung 4: Im Vergleich MW und SD der drei Genotypen im Untertest Allgemeines Verständnis .....	62
Abbildung 5: Im Vergleich MW und SD der drei Genotypen im Untertest Wortschatztest ..	62
Abbildung 6: Im Vergleich MW und SD der drei Genotypen im Untertest Zahlen-Symbol-Test .....	63
Abbildung 7: Im Vergleich MW und SD für die beiden Allele A und G im Verbal-IQ .....	65
Abbildung 8: Im Vergleich MW und SD für die beiden Allele A und G im Untertest Allgemeines Wissen .....	67
Abbildung 9: Im Vergleich MW und SD für die beiden Allele A und G im Untertest Allgemeines Verständnis .....	67
Abbildung 10: Im Vergleich MW und SD für die Genotypen GG/AG vs. AA im Untertest Verbal-IQ.....	71
Abbildung 11: Im Vergleich MW und SD für die Genotypen GG/AG vs. AA in Untertest Allgemeines Wissen .....	71
Abbildung 12: Im Vergleich MW und SD für die Genotypen GG/AG vs. AA im Untertest Wortschatztest.....	72
Abbildung 13: Im Vergleich MW und SD für die Genotypen GG/AG vs. AA im Untertest Allgemeines Verständnis .....	73
Abbildung 14: Im Vergleich MW und SD für die Genotypen AG/AA vs. GG im Untertest Zahlen-Symbol-Test .....	75
Abbildung 15: Im Vergleich MW und SD für die Genotypen CC/CT vs. TT im Untertest Allgemeines Verständnis .....	78
Abbildung 16: Im Vergleich MW und SD für die C- und T- Allele im Untertest Allgemeines Verständnis .....	81
Abbildung 17: Im Vergleich MW und SD für die Genotypen CC/CT vs. TT im Untertest Allgemeines .....	84
Abbildung 18: Schematische Struktur des kodierenden Gens für den NK3 Rezeptor mit den untersuchten SNPs .....	87

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gliederung des HAWIE-R in seine Untertests .....	45
Tabelle 2: Genotypisierte Polymorphismen im TACR3 Gen.....	52
Tabelle 3: Primersequenzen .....	53
Tabelle 4: Sequenzen der Extensionsprimer .....	54
Tabelle 5: Genotypenverteilung des SNP rs11935705.....	59
Tabelle 6: Assoziation des Intelligenzquotienten im HAWIE-R mit der Genotypenverteilung des SNP rs11935705 .....	60
Tabelle 7: Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung des SNP rs11935705 .....	61
Tabelle 8: Allelverteilung im SNP rs11935705 .....	63
Tabelle 9: Assoziation des Intelligenzquotienten im HAWIE-R mit der Allelverteilung des SNP rs11935705 .....	64
Tabelle 10: Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R assoziiert mit der Allelverteilung des SNP rs11935705 .....	66
Tabelle 11: Verteilung der G-Allel Träger im Vergleich zu den homozygoten A-Allel Trägern .....	68
Tabelle 12: Assoziation des Intelligenzquotienten im HAWIE-R mit dem Genotyp A/A und A/G mit G/G.....	69
Tabelle 13: Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R assoziiert mit dem Genotyp A/A und A/G mit G/G.....	70
Tabelle 14: Verteilung der A- Allel Träger und der homozygoten G- Allel Träger .....	73
Tabelle 15: Assoziation des Intelligenzquotienten im HAWIE-R mit dem Genotyp A/G und A/A mit G/G.....	74
Tabelle 16: Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R assoziiert mit dem Genotyp A/G und A/A mit G/G.....	74
Tabelle 17: Genotypenverteilung des SNP rs17033903 .....	76
Tabelle 18: Assoziation des Intelligenzquotienten im HAWIE-R mit der Genotypenverteilung des SNP rs17033903 .....	77
Tabelle 19: Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R assoziiert mit der Genotypenverteilung des SNP rs17033903 .....	77
Tabelle 20: Allelverteilung im SNP rs17033903 .....	79

Tabelle 21: Assoziation des Intelligenzquotienten im HAWIE-R mit der Allelverteilung des SNP rs17033903 .....	79
Tabelle 22: Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R assoziiert mit der Allelverteilung des SNP rs17033903 .....	80
Tabelle 23: Verteilung der C-Allel Träger im Vergleich zu den homozygoten T-Allel Trägern .....	81
Tabelle 24: Assoziation des Intelligenzquotienten im HAWIE-R mit dem Genotyp C/C und C/T mit T/T .....	82
Tabelle 25: Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R assoziiert mit dem Genotyp C/C und C/T mit T/T .....	83
Tabelle 26: Verteilung der T-Allel Träger und der homozygoten C-Allel Träger.....	84
Tabelle 27: Assoziation des Intelligenzquotienten im HAWIE-R mit dem Genotyp C/T und T/T mit C/C .....	85
Tabelle 28: Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R assoziiert mit dem Genotyp C/C und T/T mit C/T .....	86
Tabelle 29: Signifikante Unterschiede und Trends bezogen auf Assoziationen von Geno- typen- und Allelverteilung mit Ergebnissen im HAWIE-R für den SNP rs11935705 .....	88
Tabelle 30: Darstellung der signifikanten Unterschiede bezogen auf Genotypen- und Allelverteilung mit Ergebnissen im HAWIE-R für den SNP rs17033903.....	89
Tabelle 31: Genotypenfrequenz des SNP rs11935705 in verschiedenen Populationsstichproben des <i>International HapMap Projects</i> . ....	91
Tabelle 32: Allel- und Genotypenfrequenz für den SNP rs17033903 verschiedener Populationsstichproben des <i>International HapMap Projects und Coriell Institute for Medical Research</i> .....	92

## 9. Abkürzungsverzeichnis

<b><u>Abkürzung</u></b>	<b><u>Erklärung</u></b>
ADH4	Alkoholdehydrogenase 4
AL-Puffer	Aluminium Puffer
ANOVA	Analysis of variance
APOE	Apolipoprotein E
ATP	Adenosintriphosphat
Bp	Basenpaare
C	Carboxyterminus
C	Cytosin
cAMP	Cyklisches Adenosinmonophosphat
CB1	Cannabinoid1
CHRM2	cholinерger-muscarinerger Rezeptor 2
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
CRH	Corticotropen
CTSD	Cathepsin D
DAG	Diacylglycerin
Df	Freiheitsgrade
DANN	Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual Disorders of American Psychiatric Association
E(n)	Extracellular loops
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FHAM	Family History Assessment Module
G	Guanin
G	Allgemeine kognitive Fähigkeiten
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GABRA2	Gamma-Aminobuttersäure-Rezeptor-2
Gc	general crystallized ability factor
gDNA	Genomische Desoxyribonukleinsäure

Gf	general fluid ability factor
G-Protein	guaninnukleotid-bindendes Protein
GTP	Guanosintriphosphat
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HCL	Salzsäure
HK-1	Hemokinin 1
5-HAT	5-Hydroxy-Tryptamin (Serotonin)
HTR2A	Serotoninrezeptor 2a
IP3	Inositol-1,4,5-trisphosphat
IQ	Intelligenzquotient
Kb	Kilobasenpaare
LD	Linkage Disequilibrium
LNS	Letter and number sequencing
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
MALDI TOF MS	Matrix assisted laser desorption/ionisation time of flight mass spectrometry
MANOVA	Multivariate Analyses of Variance
MgCl	Magnesiumchlorid
Mmol	Millimol
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6- Tetrahydropyridin
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MW	Mittelwert
MZ	monozygot
N	Probandenanzahl
NF-κB	Nuklearfaktor-Kappa B
Ng	Nanogramm
NGF	nerve growth factor
NH2	Aminoterminal
NK3 Rezeptor	Neurokinin 3 Rezeptor
NKA	Neurokinin A
NKB	Neurokinin B
NPK	Neuropeptid K
NPγ	Neuropeptid γ

NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
Nmol	Nanomol
NTS1	Neurotensin1
p (Chromosom)	petit (kurzer Arm eines Chromosoms)
p	p-Wert, Signifikanz
PCR	Polymerasekettenreaktion
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PIP <sub>2</sub>	Phosphatidyl-Inositol-4,5-bisphosphat
PLC	Phospholipase C
PLXNA2	Plexin A2
PPTA	Präprotachykinin A
PPTB	Präprotachykinin B
PPTC	Präprotachykinin C
q (Chromosom)	queue (langer Arm eines Chromosoms)
QTL	Quantitative Trait Locus
R	Korrelationskoeffizient
RNA	Ribonukleinsäure
Rpm	Umdrehungen pro Minute
S	Summe spezifischer Faktoren
SAP	Shrimp alkaline phosphatase
SD	Standardabweichung
SKID I	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV Achse I
SKID II	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV Achse II
SN	Substantia nigra
SNP	Single – Nukleotid – Polymorphismus
SP	Substanz P
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor
T	Thymidin
TACR1/2/3	Tachykinin Rezeptor- 1/2/3
TE	Tris-Ethylendiamintetraacetat Puffer
TM(n)	hydrophobic transmembrane domains
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
UV	Ultraviolett
VTA	ventral tegmentales Areal



WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale - Revision
WBIS	Wechsler Belevue Intelligence Scale
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
WST	Wortschatztest
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. H.-J. Möller, dem ehemaligen Leiter, sowie Prof. Dr. P. Falkai möchte ich dafür danken, dass ich die vorliegende Promotionsarbeit an der von ihnen geleiteten Psychiatrischen Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität absolvieren durfte.

Bei Herrn Prof. Dr. Rujescu bedanke ich mich für die Möglichkeit der Durchführung und Betreuung dieser Arbeit im Rahmen seiner Forschungsgruppe.

Frau PD Dr. Ina Giegling danke ich für die Betreuung, Korrekturlesen sowie Unterstützung im Bereich der Auswertung der Studienergebnisse.

Ganz besonders möchte ich Frau Dr. Annette Hartmann für die allzeitige kompetente Unterstützung und unermüdliche Korrekturarbeit sowie Hilfestellung in labortechnischen und genetischen Angelegenheiten danken.

Meinem lieben Vater danke ich für seine ermutigenden Worte und stille Wegbegleitung.

Abschließend möchte ich meinem guten Freund Dr. Bernhard Zoch für seine allzeitig geduldige fachliche Kompetenz sowie Hilfestellung danken.

## Eidesstattliche Versicherung

**Saskia Rafaela Sarolta Ehrengut**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Der Einfluss genetischer Variationen im TACR 3 Gen auf kognitive Phänotypen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**München, den 14.10.2014**

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand